

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-226269
(P2001-226269A)

(43) 公開日 平成13年 8 月21日 (2001. 8. 21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/55		A 6 1 K 31/55	4 C 0 6 3
9/00		9/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	4 C 0 8 6
3/10		3/10	
5/04		5/04	
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 88 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-46827(P2000-46827)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成12年 2 月18日 (2000. 2. 18)	(72) 発明者	石原 雄二 茨城県つくば市二の宮1丁目12番30号 エ ミネンス二の宮305
		(72) 発明者	鈴木 伸宏 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50
		(72) 発明者	竹河 志郎 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園 スクエアB棟305号
		(74) 代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外1名) 最終頁に続く

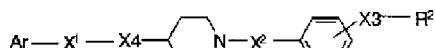
(54) 【発明の名称】 メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】 肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化1】



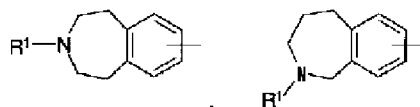
[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を；X⁴は結合手等を；X²は結合手等を；X³は結合手等を；R²は塩基性置換基を示す。] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式（I）

【化1】

〔式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し；X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく；X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R²は塩基性置換基を



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基である請求項1記載の剤。

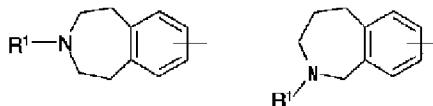
【請求項4】X¹がCOまたはOである請求項1記載の剤。

【請求項5】X⁴がC₁₋₃アルキレンである請求項1記載の剤。

【請求項6】X²がCOまたは(CH₂)_p（pは1ないし3の整数を示す）である請求項1記載の剤。

【請求項7】X³が結合手または(CH₂)_q（qは1ないし3の整数を示す）である請求項1記載の剤。

【請求項8】R²で示される塩基性置換基が、置換基を



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基；X¹がCOまたはO；X⁴がC₁₋₃アルキレン；X²がCOまたはCH₂；X³が結合手またはCH₂；かつR²がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである請求項1記載の剤。

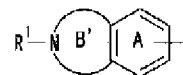
【請求項11】R¹が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基である請求項10記載の剤。

【請求項12】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Arが式

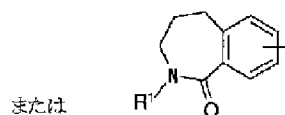
【化2】



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す〕で表される基である請求項1記載の剤。

【請求項3】Arが式

【化3】

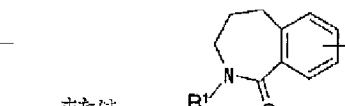


有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である請求項1記載の剤。

【請求項9】R²が、それぞれ1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミジノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である請求項1記載の剤。

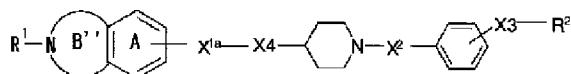
【請求項10】Arが式

【化4】



【請求項13】式（Ia）

【化5】



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；B'環は1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示し；X¹^aはO、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}（ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆

アルキル基またはC₁—₆アルコキシ基を示す。)を示し; X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく; X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; R²は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項14】請求項13記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】請求項13記載の化合物のプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、より詳しくは食欲抑制剤、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。また、本発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗剤などとして有用な新規ピペリジン誘導体に関する。

【0002】

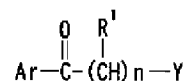
【従来の技術】摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことのできない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加がひざなどの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見出されつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCHと略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。

【0003】ピペリジン誘導体としては、例えばコリンエステラーゼまたはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する以下の化合物が報告されている。

1) EP-A-607864 (特開平7-20684

5)に記載の下式化合物またはその塩。

【化6】

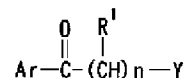


〔式中、Arは少なくとも一つの複素環が縮合した三環式縮合ベンゼン環基であって、置換基を有していてもよく、nは2ないし10の整数を示し、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yはそれぞれ置換基を有していてもよい4-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基または4-ベンジル-1-ピペリジニル基を示す〕

具体例としては、8-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキシプロピル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-i j]キノリン-4-オン、1-(1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ[c d]インドール-6-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。

2) EP-A-655451 (特開平7-309835)に記載の下式化合物またはその塩。

【化7】

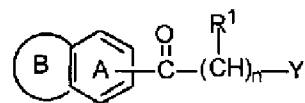


〔式中、Arは置換基を有していてもよい四環式縮合複素環基を示し、nは1ないし10の整数を示し、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yはそれぞれ置換基を有していてもよいアミノ基または含窒素飽和複素環基を示す〕

具体例として、3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキシプロピル]-7, 11b, 12, 13-テトラヒドロ-5H-イソインドロ[2, 1-b][2]ベンズアゼピン-7-オン、2-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-4, 5, 7a, 8, 9, 10, 11, 11a-オクタヒドロ-6H-ピリド[3, 2, 1-j k]カルバゾール-6-オンなどが記載されている。

3) EP-A-567090 (特開平6-206875)に記載の下式化合物またはその塩。

【化8】



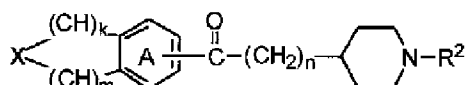
〔式中、A環はさらに置換基を有していてもベンゼン環を、B環は同一または異なるヘテロ原子を2個以上含む非芳香性複素環であって、置換基を有していてもよく、

R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yは置換基されていてもよいアミノ基または置換基されていてもよい含窒素飽和複素環基を、nは1ないし10の整数を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

4) EP-A-487071 (特開平5-140149)に記載の下式化合物またはその塩。

【化9】

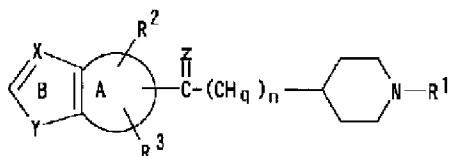


[式中、XはR¹-N< (R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、kは0~3の整数を、mは1~8の整数を、nは1~6の整数を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1-プロパノン、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

5) WO 93/07140に記載の下式化合物またはその塩。

【化10】



[式中、環Aはベンゾ、チエノ、ピリド、ピラジノ、ピリミド、フラノ、セレノ、ピロロ、チアゾロまたはイミダゾロを示し、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を1ないし2個それぞれ有していてもよいフェニル、フェニル-C₁₋₆アルキル、シンナミルまたはヘテロアリールメチル (該ヘテロアリールとしては、イミダゾロ、チアゾロ、チエノ、ピリドまたはイソオキサゾロ等を示す) を示し、R²およびR³はそれぞれ、i) 水素原子、ii) C₁₋₆アルコキシまたはiii) フッ素、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノおよび式: CO₂R⁴、CONHR⁴、NR⁴R⁵、NR⁴CO R⁵またはSO_pCH₂Ph (式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ、水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、NR⁴R

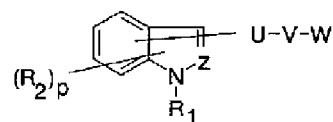
⁵のR⁴およびR⁵は、隣接する窒素原子と共に窒素原子を少なくとも1個含む4ないし8員環 (環の他の構成原子は炭素、酸素または窒素) を形成、NR⁴COR⁵のR⁴およびR⁵は隣接する窒素原子および炭素原子と共に4ないし8員ラクタム環を形成、およびpは0、1または2を示す) で表される基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキルを示し、またはR²およびR³は隣接する炭素原子と共に5ないし6員環

(環の構成原子は、炭素、窒素および酸素から選ばれ、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはラクタム環が挙げられる) を形成、Xは窒素またはCHを示し、Yは酸素、硫黄またはNR⁶を示し、R⁶はi) 水素原子、ii) C₁₋₆アルキル、iii) COC₁₋₆アルキルまたはiv) C₁₋₄アルキルを1ないし5個有していてもよいSO₂-フェニルを示し、nは1ないし4の整数を示し、qはそれぞれ1または2を示し、Zは酸素または硫黄を示す]

具体例としては、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン]-1-プロパノン、1-(6-メチルベンゾ[b]チエ-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン]-1-プロパノン、1-(6-メチルインドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン]-1-プロパノンなどが記載されている。

6) EP-A-562832 (特開平6-41070)に記載の下式化合物またはその塩。

【化11】



[式中、R₁およびR₂は、それぞれ水素原子、下記置換基群Aより選択された基、または下記置換基群Aより選択された1ないし3個の置換基 (同一又は異なって) をそれぞれ有していてもよいアリール基、アラルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールアミノ基、アリールアミノアルキル基、複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基; pは1ないし3の整数を示す。; Uは式: -CO- または -CH(O R₃)- で表わされる基 (式中、R₃は水素原子または水酸基の保護基を示す); Vは式: -(CH=CH)m-(CH₂)n- で表わされる基 (式中、mは0ないし2、nは0ないし7の整数を示す。但し、mおよびnが同時に0であることはない); Wは環内窒素原子上にVと結合点を有する含窒素複素環基、式

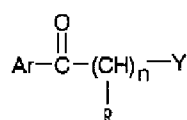
【化12】



～3の整数を意味する)で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、cは0または1～9の整数を意味する)で示される基、式 $=(CH-CH)_d=$ (式中、dは0または1～5の整数を意味する)で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$ で示される基、式 $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。Tは窒素原子または炭素原子を意味する。Qは窒素原子、炭素原子または式 $>N \rightarrow O$ で示される基を意味する。Kは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアシル基を意味する。qは1～3の整数を意味する。式中、 \cdots は単結合もしくは二重結合を意味する。] 具体例として、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル]メチルピペリジン、N-[4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド、4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジル]-p-メトキシブチロフェノン、1-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オンなどが記載されている。また、ピペリジン誘導体としては、例えば熱産生促進作用を有する以下の化合物が報告されている。

9) WO 98/46590に記載の下式化合物またはその塩。

【化16】



[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基を示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、またRがArまたはArの置換基と結合していてもよく、Yは置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示す。]

具体例として、3-[[4-[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブチル]-1-ピペリジン]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミドや4-[1

-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジン]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンなどが記載されている。しかしながら、上記化合物がメラニン凝集ホルモン拮抗剤として有用であるとの報告はなされていない。

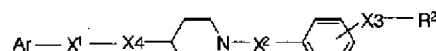
【0004】

【発明が解決しようとする課題】MCHの拮抗薬は優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されるが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド化合物は知られていない。このような状況下、食欲抑制剤あるいは肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この様な現状に鑑み、メラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗作用を有する化合物について鋭意検討した結果、ピペリジン環の1位と4位それぞれに、特異な化学構造を有する異なる側鎖が置換した、式

【化17】



[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し；X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく；X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R²は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記することがある)が優れたMCH拮抗作用を有するなど、医薬として優れた性質を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、

- 1) 化合物(I)を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；
- 2) Arが式

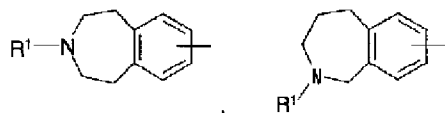
【化18】



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す]で表される基である

前記1) 記載の剤；

3) Ar が式



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す] で表される基である前記1) 記載の剤；

4) X¹がCOまたはOである前記1) 記載の剤；

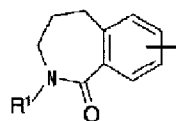
5) X⁴がC₁₋₃アルキレンである前記1) 記載の剤；

6) X²がCOまたは(CH₂)_p (pは1ないし3の整数を示す) である前記1) 記載の剤；

7) X³が結合手または(CH₂)_q (qは1ないし3の整数を示す) である前記1) 記載の剤；

8) R²で示される塩基性置換基が、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし

【化19】



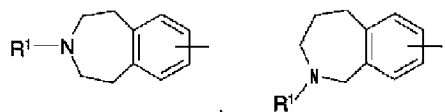
または

7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である前記1) 記載の剤；

9) R²が、それぞれ1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミノ基、または4, 5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である前記1) 記載の剤；

10) Ar が式

【化20】



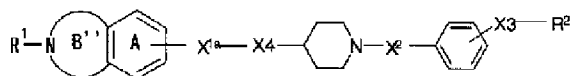
[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す] で表される基；X¹がCOまたはO；X⁴がC₁₋₃アルキレン；X²がCOまたはCH₂；X³が結合手またはCH₂；かつR²がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4, 5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである前記1) 記載の剤；

11) R¹が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基である前記10) 記載の剤；

12)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1) 記載の剤；

13) 式(Ia)

【化21】



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；B'環は1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示し；X^{1a}はO、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a} (ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、

水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。)を示し；X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく；X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R²は塩基性置換基を示す。] で表される化合物またはその塩 (以下、化合物(Ia)と略記することがある)；

14) 化合物(Ia)を含有してなる医薬組成物；

15) 化合物(Ia)のプロドラッグなどに関する。

【0006】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iii) C₁₋₃アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(viii) C₃₋₆シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(ix) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(x) アミノ基、(xi) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xii) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xiii) 5ないし7員環状アミ

ノ基、(xiv) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(xv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど）、(xvi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど）、(xvii) カルボキシ基、(xviii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(xix) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、(xx) カルバモイル基、(xxi) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなど）(xxii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど）、(xxiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）、(xxiv) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル（例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど）、(xxv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、(xxvi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基（例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル基など）、(xxvii) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基（例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル- C_{1-6} アルキル基など）、(xxviii) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など）、(xxix) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジフェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など）、(xxx) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシなど）、(xxxi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基など）、(xxxi) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニルなどのジフェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基など）、(xxxiii) C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイルなど）、(xxxiv) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基（例、フェノキシカルボニルなど）、(xxxv) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、フェニル-メチルカル

バモイル、フェニル-エチルカルバモイルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など）、(xxxvi) C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイルなど）、(xxxvii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基など）、(xxxviii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(xxxix) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニル基など）、(xxxx) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニルなど）、(xxxxi) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルフィニル基など）、(xxxxii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基など）、(xxxxiii) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノなど）などが挙げられる。

【0007】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）などが挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブ

トキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0008】前記「5ないし7員環状アミノ基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基などが挙げられ、具体例としては、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

【0009】前記「 C_{6-14} アリール基」、「モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基」、「ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基」、「モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基」、「ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基」、「 C_{6-14} アリールオキシ基」、「モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基」、「ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基」、「 C_{6-14} アリール-カルボニル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基」、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルフィニル基」、「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基」および「 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基」は、さらに、例えば、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルオキシ（例、ベンジルオキシなど）、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ニトロ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、

メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイルなど）などから選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0010】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」は、好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、(iii) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(iv) 1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、(v) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(vi) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど）、(vii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ（例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルアミノなど）、(viii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノなど）、(ix) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノなど）、(x) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロルなど）、(xi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど）、(xii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなど）などである。なかでも、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）などが好ましい。

【0011】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環などが挙げられる。該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリア

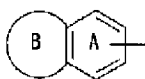
ゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが挙げられる。A r における「芳香環」は、好ましくはベンゼン環である。

【0012】A r で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」において、「芳香環」が縮合する例としては、例えば、(1) 芳香環と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合、

(2) 芳香環と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環と同一または異なる2種の単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)とが縮合する場合、(3) 芳香環と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合などが挙げられる。

【0013】上記(1)に関し、芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化22】

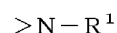


〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環は置換基を有していてもよい複素環を示す〕で表される基などが挙げられる。A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」における置換基としては、前記A r で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」において例示した「置換基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員(好ましくは5ないし9員)の芳香族または非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフエン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリンなどが挙げられる。このうち、1個のヘテロ原子あるいは同一または異なる2個のヘテロ原子を含む5ないし9員の非芳香族複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが好ましい。特に、①例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、②1個の窒素原子と窒素原子、酸素原子および

硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環などが好ましい。

【0014】B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」としては、例えば(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)ニトロ基、(iii)シアノ基、(iv)オキソ基、(v)ヒドロキシ基、(vi)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど)(vii)C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシなど)、(viii)C₁₋₆アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、(ix)アミノ基、(x)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xi)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xii)例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなど)、(xiii)C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(xiv)C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、(xv)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、(xvi)カルボキシ基、(xvii)C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、(xviii)カルバモイル基、(xix)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、(xx)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、(xxi)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である、該置換基は、好ましくはオキソ基、C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど)などであり、とりわけ、オキソ基などが好ましい。

【0015】B環が、環構成原子として窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基を有していてもよい。R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」に

における「炭化水素基」としては、例えば以下に例示する炭化水素基、すなわちアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの基の組み合わせによって得られる基などが挙げられる。該炭化水素における炭化水素数は、好ましくは1ないし16である。

(1) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)

(2) アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどのC₂₋₆アルケニル基など)

(3) アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など)

(4) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)

(5) 架橋環式C₈₋₁₄飽和炭化水素基 (例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イルなどの架橋環式C₈₋₁₄飽和炭化水素基)

(6) アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなどのC₆₋₁₄アリール基など、好ましくはフェニル基など)

(7) アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシルなどのフェニル-C₁₋₁₀アルキル； α -ナフチルメチルなどのナフチル-C₁₋₆アルキル；ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル-C₁₋₃アルキルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など)

(8) アリール-アルケニル基 (例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル-C₂₋₁₂アルケニルなどのC₆₋₁₄アリール-C₂₋₁₂アルケニル基など)

(9) アリール-C₂₋₁₂アルキニル基 (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニルなどのフェニル-C₂₋₁₂アルキニルなどのC₆₋₁₄アリール-C₂₋₁₂アルキニル基など)

(10) シクロアルキル-アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘ

キシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシルなどのC₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基など)

(11) アリール-アリール-C₁₋₁₀アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチルなどのC₆₋₁₄アリール-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₁₀アルキル基など) R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくは、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₇₋₁₆アラルキルなどである。なかでも、C₇₋₁₀アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル-C₁₋₄アルキルなど) などが好ましい。

【0016】R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、

(i) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(vii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(viii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(ix) アミノ基、(x) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、

(xi) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xii) 5ないし7員環状アミノ基、(xiii) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノなど)、(xiv) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、(xv) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) C₁₋₆アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、(xx) ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、(xxi) C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、

(xxii) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニル (ジメチル) メチル、エトキシカルボニル (ジメチル) メチル、tert-ブトキシカルボニル (ジメチル) メチルなど)、(xxiii) カルボキシ-C

C_{1-6} アルキル基（例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル（ジメチル）メチルなど）、（xxiv）置換基を有していてもよい複素環基、（xxv） C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、（xxvi） C_{7-16} アララルキル基（例えば、ベンジルなど）、（xxvii）置換基を有していてもよいウレイド基、（xxviii）置換基を有していてもよいチオウレイド基、（xxix）置換基を有していてもよいアミジノ基、（xxx）置換基を有していてもよいグアニジノ基、（xxxi）置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基、（xxxii）置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基、（xxxiii）置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、（xxxiv）置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、（xxxv）スルホ基、（xxxvi）スルフィノ基、（xxxvii）スルフェノ基、（xxxviii） C_{1-6} アルキルスルホ基（例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホなど）、（xxix） C_{1-6} アルキルスルフィノ基（例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノなど）、（xxxx） C_{1-6} アルキルスルフェノ基（例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノなど）、（xxxxi）ホスホノ基、（xxxxii） C_{1-6} アルコキシホスホリル基（例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリルなど）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0017】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」、「5ないし7員環状アミノ基」としては、それぞれ前記Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0018】前記「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個（好ましくは1ないし4個）を含む5ないし14員（単環式または2ないし4環式）複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。ここで、単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどが挙げら

れる。2環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。3または4環式複素環としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピンなどが挙げられる。「複素環基」は、好ましくは、上記した単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基である。「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「置換基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0019】前記「置換基を有していてもよいウレイド基」および「置換基を有していてもよいチオウレイド基」における「置換基」としては、例えば（1）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（2） C_{7-16} アララルキル基（例、ベンジルなど）、（3）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）などが挙げられる。ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、それぞれ前記Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-（4-フルオロフェニル）ウレイド、3-（2-メチルフェニル）ウレイド、3-（4-メトキシフェニル）ウレイド、3-（2, 4-ジフルオロフェニル）ウレイド、3-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-（1-ナフチル）ウレイド、3-（2-ピフェニル）ウレイドなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイ

ド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイドなどが挙げられる。

【0020】前記「置換基を有していてもよいアミジノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」における「置換基」としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミジノ基」としては、例えば、アミジノ、 N^1 -メチルアミジノ、 N^1 -エチルアミジノ、 N^1 -フェニルアミジノ、 N^1 、 N^1 -ジメチルアミジノ、 N^1 、 N^2 -ジメチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -エチルアミジノ、 N^1 、 N^1 -ジエチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -フェニルアミジノ、 N^1 、 N^1 -ジ(4-ニトロフェニル)アミジノなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、例えばグアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノなどが挙げられる。

【0021】前記「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「環状アミノカルボニル基」としては、例えば5ないし7員環状アミノ基(例、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)とカルボニル基とが結合した基、すなわちピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「置換基」としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2) C_{7-16} アラルキル基(例、ベンジルなど)、(3)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、(4)ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、フルオロベンゾイルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」としては、例えばピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカル

ボニルなどが挙げられる。

【0022】前記「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」および「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」における「置換基」としては、例えば C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」としては、例えばアミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」としては、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルなどが挙げられる。

【0023】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(3) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなど)、(4) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノなど)、(5)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。

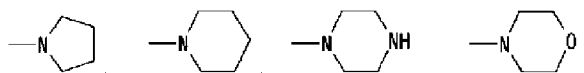
「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」としては、例えばフェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノなどが挙げられる。

【0024】 R^1 における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、アミノチオカルボニル基、フェニルスルホニルアミノ基などである。

【0025】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基(好ましくはベンジル)などである。

【0026】 R^1 で示される「アシル基」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^{4a}$ 、 $-(C=O)-OR^{4a}$ 、 $-(C=O)-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $-SO_2-R^{4a}$ 、 $-SO-R$

4a 、 $-(C=S)-OR^{4a}$ または $-(C=S)NR^{4a}R^{4b}$
 [式中、 R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ (i) 水素原子、(i) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^{4a} と R^{4b} とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい] で表されるアシル基などが挙げられる。このうち好ましくは、式： $-(C=O)-R^{4a}$ または $-(C=O)-NR^{4a}R^{4b}$ [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表されるアシル基である。 R^{4a} または R^{4b} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」が用いられる。また、 R^{4a} または R^{4b} で示される「置換



で表される基などが挙げられる。
 【0028】該「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。 R^{4a} および R^{4b} は、好ましくは、(i) 水素原子、(i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニルなど)、(iii) C_{7-16} アラルキル (例、ベンジルなど)、(iv) 5または6員複素環基 (例、ピリジル、チエニル、フリルなど) などである。上記 R^1 で示される「アシル基」は、好ましくは、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニルなど)、5ないし6員複素環カルボニル (例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど)、 C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなど) などである。

【0029】 R^1 は、好ましくは、(1) 水素原子、(2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(3) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基 (好ましくはベンジル)、(4) ハロゲン化されてい

基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」が用いられる。

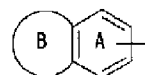
【0027】 R^{4a} と R^{4b} とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員 (好ましくは5ないし7員) の飽和含窒素複素環基などが挙げられる。より具体的には、例えば、式

【化23】

でもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(5) C_{6-14} アリール-カルボニルなどである。 R^1 は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基 (好ましくはベンジル) などである。

【0030】前記式

【化24】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される基の具体例としては、例えば2, 3-ジヒドロベンゾフラン; 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン; 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン; 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン等のベンズアゼピン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシンなどのベンズアゾシン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニンなどのベンズアゾニン; 2, 3-ジヒドロベンズオキサゾール

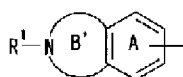
ル等のベンズオキサゾール；2，3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチアゾール；2，3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール；3，4-ジヒドロ-1H-2，1-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-1H-2，3-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，2-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，3-ベンズオキサジン，3，4-ジヒドロ-2H-3，1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン；3，4-ジヒドロ-1H-2，1-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，2-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-1，3-ベンゾチアジン，3，4-ジヒドロ-2H-3，1-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン；1，2，3，4-テトラヒドロシンノリン，1，2，3，4-テトラヒドロフタラジン，1，2，3，4-テトラヒドロキナゾリン，1，2，3，4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンズオキサチイン，3，4-ジヒドロ-2，1-ベンズオキサチイン，2，3-ジヒドロ-1，4-ベンズオキサチイン，1，4-ジヒドロ-2，3-ベンズオキサチイン，4H-1，3-ベンズオキサチイン，4H-3，1-ベンズオキサチイン等のベンズオキサチイン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンゾジオキシン，2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン，1，4-ジヒドロ-2，3-ベンゾジオキシン，4H-1，3-ベンゾジオキシン等のベンゾジオキシン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンズジチイン，2，3-ジヒドロ-1，4-ベンズジチイン，1，4-ジヒドロ-2，3-ベンズジチイン，4H-1，3-ベンズジチイン等のベンズジチイン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2-ベンズオキサゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3-ベンズオキサゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-ベンズオキサゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1，5-ベンズオキサゼピン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，1-ベンズオキサゼピン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，3-ベンズオキサゼピン，1，3，4，5-テトラヒドロ-2，4-ベンズオキサゼピン，1，2，4，5-テ

トラヒドロ-3，1-ベンゾチアゼピン，1，2，4，5-テトラヒドロ-3，2-ベンゾチアゼピン，1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2-ベンゾチアゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，3-ベンゾチアゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，4-ベンゾチアゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，5-ベンゾチアゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2，3-ベンゾチアゼピン，2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2，4-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン；4，5-ジヒドロ-1，3-ベンゾジオキセピン，4，5-ジヒドロ-3H-1，2-ベンゾジオキセピン，2，3-ジヒドロ-5H-1，4-ベンゾジオキセピン，3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾジオキセピン，4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾジオキセピン，1，5-ジヒドロ-2，4-ベンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン；4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾチエピン，1，5-ジヒドロ-2，4-ベンゾチエピン，3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾチエピン，2，3-ジヒドロ-5H-1，4-ベンゾチエピン等のベンゾチエピン，3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，5-ベンズオキサゾシン，3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン；3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，5-ベンゾチアゾシン，3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン；1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-1，6-ベンゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，6-ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，6-ベンゾジオキソシン等のベンゾジオキソシン；1，3，5-ベンゾトリオキセピン，5H-1，3，4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキセピン；3，4-ジヒドロ-1H-5，2，1-ベンズオキサチアゼピン，3，4-ジヒドロ-2H-5，1，2-ベンズオキサチアゼピン，4，5-ジヒドロ-3，1，4-ベンズオキサチアゼピン，4，5-ジヒドロ-3H-1，2，5-ベンズオキサチアゼピン等のベンズオキサチアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3，4-ベンズオキサジアゼピン等のベンズオキサジアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3，5-ベンズチアアゼピン等のベンズチアアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2，5-ベンゾトリアゼピン等のベンゾトリアゼピン；4，5-ジヒドロ-1，3，2-ベンゾオキサチエピン，4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンズオキサチエピン，3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンズオキサチエピン，4，5-ジヒドロ-3H-1，2-ベンズオキサチエピン，4，5-ジヒ

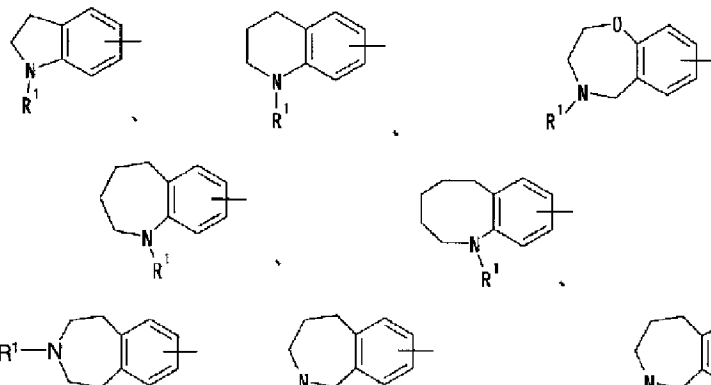
ドロ-3H-2, 1-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-4, 1-ベンズオキサチエピンなどの2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。なかでも、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピンなどの2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が好ましい。

【0031】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

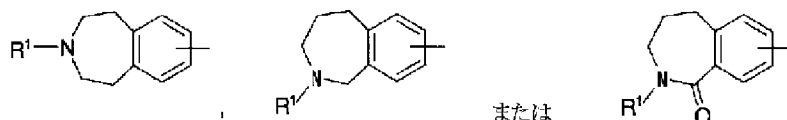
【化25】



〔式中、B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。



〔式中、R¹は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。なかでも、式



〔式中、R¹は前記と同意義を示す〕で表される基などが好ましい。

【0033】上記(2)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

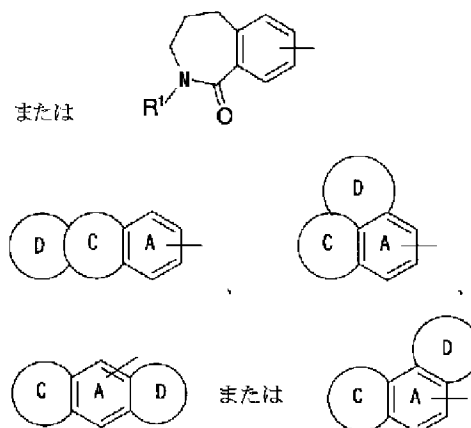
【化28】

B'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」における「5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「複素環」のうち、炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基が挙げられる。該「5ないし9員の含窒素複素環」は、好ましくは5ないし9員の非芳香族含窒素複素環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどである。B'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」において、オキシ基の数は、例えば1ないし3個、好ましくは1ないし2個である。

【0032】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

【化26】

【化27】



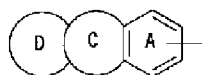
〔式中、A環は前記と同意義を、C環およびD環の一方は置換基を有していてもよい複素環を、他方は置換基を

有していてもよい5ないし9員環を示す]で表される基などが挙げられる。

【0034】C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記B環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「5ないし9員環」としては、5ないし9員複素環および5ないし9員炭素環が挙げられる。ここで、「5ないし9員複素環」としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員複素環、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。「5ないし9員炭素環」としては、例えばベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエンなどが挙げられる。「5ないし9員環」は、好ましくは5ないし7員環であり、さらに好ましくは5ないし7員炭素環である。とりわけ、ベンゼン、シクロヘキサンなどが好ましい。C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0035】前記式

【化29】

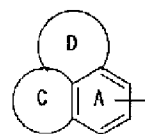


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、カルバゾール、1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9, 10-ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン、5, 6, 7, 12-テトラヒドロジベンズ [b, g] アゾシン、6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ [c, e] アゼピン、5, 6, 11, 12-テトラヒドロジベンズ [b, f] アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] オキセピン、6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, g] オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] チエピン、6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] チエピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベン

ゾ [b, g] チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5, 10-ジヒドロフェナジン、10, 11-ジベンズ [b, f] [1, 4] チアゼピン、10, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン、2, 3, 5, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-b] [3] ベンズアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] [1, 4] ジアゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] [1, 4] チアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] [1, 4] ジアゼピン、1, 2, 3, 3a, 8, 8a-ヘキサヒドロピロロ [2, 3-b] インドールなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0036】前記式

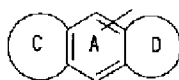
【化30】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H, 3H-ナフト [1, 8-cd] [1, 2] オキサジン、ナフト [1, 8-de] -1, 3-オキサジン、ナフト [1, 8-de] -1, 2-オキサジン、1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ [cd] インドール、2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ベンズ [de] キノリン、4H-ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン、1H, 5H-ベンズ [ij] キノリジン、アゼピノ [3, 2, 1-hi] インドール、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 2, 1-hi] インドール、1H-ピリド [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピン、1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [de] イソキノリン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロナフト [1, 8-bc] アゼピン、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0037】前記式

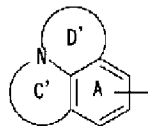
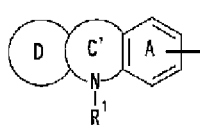
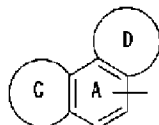
【化31】



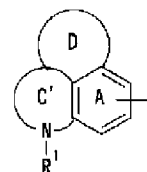
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロベンゾ〔1, 2-b : 4, 5-b'〕ジピロール、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロシクロペンタ〔f〕キノリンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0038】前記式

【化32】

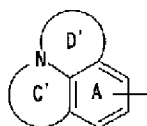


または

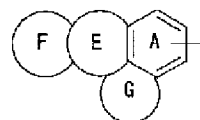


〔式中、C'環およびD'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。C'環またはD'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」が挙げられる。「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

【化34】



または



〔式中、A環は前記と同意義を、E環、F環およびG環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環を、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す〕で表される基などが挙げられる。E環、F環またはG環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記B環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。E環、F環ま

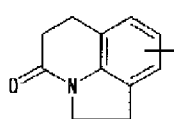
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペンタ〔e〕インドール、2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔f〕キノリンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0039】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

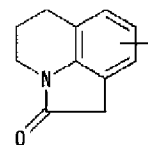
【化33】

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。なかでも、式

【化35】



または



で表される基などが好ましい。

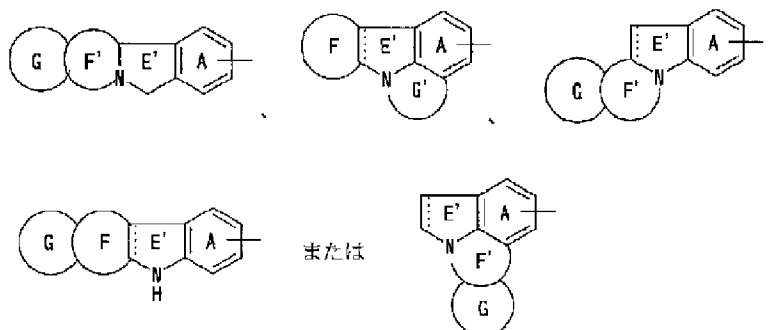
【0040】上記(3)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化36】

またはG環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」としては、前記C環またはD環として例示した「置換基を有していてもよい5ないし9員環」が挙げられる。

【0041】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、(i) 式

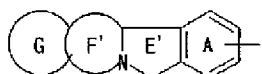
【化37】



〔式中、A環は前記と同意義を、E'環、F'環およびG'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、—は単結合または二重結合を示す〕で表される基；(i) 例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセン、ブレイアデン、ベンゾ〔a〕アントラセン、インデノ〔1, 2-a〕インデン、シクロペンタ〔a〕フェナントレン、ピリド〔1', 2' : 1, 2〕イミダゾ〔4, 5-b〕キノキサリン、1H-2-オキサピレン、スピロ〔ピペリジン-4, 9'-キサンテン〕などの環から水素原子を1個除去してできる基、およびこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体などが挙げられる。E'環、F'環またはG'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」が挙げられる。

【0042】上記式

【化38】

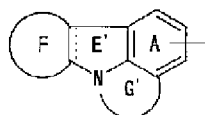


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、2H-イソインドロ〔2, 1-e〕プリン、1H-ピラゾ〔4', 3' : 3, 4〕ピリド〔2, 1-a〕イソインドール、1H-ピリド〔2', 3' : 4, 5〕イミダゾ〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 6H-ピリド〔1', 2' : 3, 4〕イミダゾ〔5, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2, 1-a〕ベンゾイミダゾール、1H-ピリド〔3', 4' : 4, 5〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール、2H-ピリド〔4', 3' : 4, 5〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2, 1-a〕インドール、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕イソインドール、1H-シクロペンタ〔4, 5〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 4H-ピラノ〔4', 3' : 4, 5〕〔1, 3〕オキサジノ〔2, 3-a〕イソインドール、2H-イ

ソインドロ〔2, 1-a〕〔3, 1〕ベンズオキサジン、7H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3〕ベンズオキサジン、2H-ピリド〔2', 1' : 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール、ピリド〔2', 3' : 4, 5〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、ピリド〔3', 2' : 5, 6〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、1H-ピリド〔1', 2' : 3, 4〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、イソインドロ〔2, 1-a〕キナゾリン、イソインドロ〔2, 1-a〕キノキサリン、イソインドロ〔1, 2-a〕イソキノリン、イソインドロ〔2, 1-b〕イソキノリン、イソインドロ〔2, 1-a〕キノリン、6H-オキサジノ〔3', 4' : 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール、アゼピノ〔2', 1' : 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 6H-ピリド〔2', 1' : 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピン、2H-イソインドロ〔2, 1-a〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピン、イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンズオキサゼピン、1H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピン、1H-イソインドロ〔2, 1-c〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピン、2H-イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、5H-インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔3〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンゾオキサジアゾシン、イソインドロ〔2, 1-b〕〔1, 2, 6〕ベンゾトリアゾシン、5H-4, 8-メタノ-1H-〔1, 5〕ジアザシクロウンデシノ〔1, 1 1-a〕インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0043】上記式

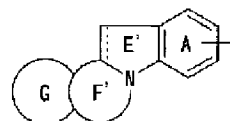
【化39】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H、4H-ピロロ〔3′, 2′: 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、ピロロ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、1H-フロ〔2′, 3′: 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1H、4H-シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕キノキサリン、1H、4H-シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、ピリド〔3′, 4′: 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕ベンズオキサジン、〔1, 4〕オキサジノ〔2, 3, 4-jk〕カルバゾール、1H、3H-〔1, 3〕オキサジノ〔5, 4, 3-jk〕カルバゾール、ピリド〔3′, 4′: 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕〔1, 4〕ベンゾチアジン、4H-ピロロ〔3, 2, 1-de〕フェナンスリジン、4H、5H-ピリド〔3, 2, 1-de〕フェナンスリジン、1H、4H-3a, 6a-ジアザフルオロアンテン、1-オキサ-4, 6a-ジアザフルオロアンテン、4-オキサ-2, 10b-ジアザフルオロアンテン、1-チア-4, 6a-ジアザフルオロアンテン、1H-ピラジノ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、1H-インドロ〔3, 2, 1-de〕〔1, 5〕ナフチリジン、ベンゾ〔b〕ピラノ〔2, 3, 4-hi〕インドリジン、1H、3H-ベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 4, 5-hi〕インドリジン、1H、4H-ピラノ〔2′, 3′: 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1H、3H-ベンゾ〔b〕チオピラノ〔3, 4, 5-hi〕インドリジン、1H-ピリド〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、4H-3-オキサ-11b-アザシクロヘプタ〔jk〕フルオレン、2H-アゼピノ〔1′, 2′: 1, 2〕ピリミジノ〔4, 5-b〕インドール、1H、4H-シクロヘプタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕キノキサリン、5H-ピリド〔3′, 4′: 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-ef〕〔1, 5〕ベンズオキサゼピン、4H-ピリド〔3′, 4′: 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔4, 1〕ベンゾチアゼピン、5H-ピリド〔3′, 4′: 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-ef〕〔1, 5〕ベンゾチアゼピン、5H-ピリド〔4′, 3′: 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-ef〕〔1, 5〕ベンゾチアゼピン、〔1, 2, 4〕トリアゼピノ〔6, 5, 4-jk〕カルバゾール、〔1, 2, 4〕トリアゼピノ〔6, 7, 1-jk〕カルバゾール、〔1, 2, 5〕トリアゼピノ〔3, 4, 5-jk〕カルバゾール、5H-〔1, 4〕オキサゼピノ〔2, 3, 4-jk〕カルバゾール、5H-〔1, 4〕チアゼピノ〔2, 3, 4-jk〕カルバゾール、〔1, 4〕ジアゼピノ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、〔1, 4〕ジアゼピノ〔6, 7, 1-jk〕カルバゾール、アゼピノ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、1H-シクロオクタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕キノキサリン、1H-シクロオクタ〔4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0044】上記式

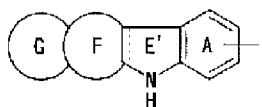
【化40】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H-インドロ〔1, 2-a〕ベンズイミダゾール、1H-インドロ〔1, 2-b〕インダゾール、ピロロ〔2′, 1′: 3, 4〕ピラジノ〔1, 2-a〕インドール、1H、5H-ピロロ〔1′, 2′: 4, 5〕ピラジノ〔1, 2-a〕インドール、2H-ピリド〔2′, 3′: 3, 4〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール、1H-ピロロ〔2′, 3′: 3, 4〕ピリド〔1, 2-a〕インドール、1H-インドロ〔1, 2-a〕インドール、6H-イソインドロ〔2, 1-a〕インドール、6H-インドロ〔1, 2-c〕〔1, 3〕ベンズオキサジン、1H-インドロ〔1, 2-b〕〔1, 2〕ベンゾチアジン、ピリミド〔4′, 5′: 4, 5〕ピリミド〔1, 6-a〕インドール、ピラジノ〔2′, 3′: 3, 4〕ピリド〔1, 2-a〕インドール、6H-ピリド〔1′, 2′: 3, 4〕ピリミド〔1, 6-a〕インドール、インドロ〔1, 2-b〕シンノリン、インドロ〔1, 2-a〕キナゾリン、インドロ〔1, 2-c〕キナゾリン、インドロ〔2, 1-b〕キナゾリン、インドロ〔1, 2-a〕キノキサリン、インドロ〔1, 2-a〕〔1, 8〕ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕-2, 6-ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕〔2, 7〕ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕-1, 7-ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕イソキノリン、インドロ〔2, 1-a〕イソキノリン、インドロ〔1, 2-a〕キノリン、2H、6H-ピリド〔2′, 1′: 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔1, 2-a〕インドール、1H-インドロ〔2, 1-c〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、2H-インドロ〔1, 2-d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、2H-インドロ〔2, 1-a〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン、2H-インドロ〔2, 1-b〕〔1, 3〕ベンゾジアゼピン、1H-インドロ〔1, 2-b〕〔2〕ベンズアゼピン、2H-インドロ〔1, 2-a〕〔1〕ベンズアゼピン、インドロ〔1, 2-e〕〔1, 5〕ベンゾジアゾシン、インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゾシンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0045】上記式

【化41】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H-イミダゾ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 2': 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5': 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2', 1': 2, 3〕イミダゾ〔4, 5-b〕インドール, イミダゾ〔4, 5-a〕カルバゾール, イミダゾ〔4, 5-c〕カルバゾール, ピラゾロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピロロ〔1', 2': 1, 2〕ピリミド〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔6, 7-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔8, 7-b〕インドール, インドロ〔2, 3-b〕インドール, インドロ〔3, 2-b〕インドール, ピロロ〔2, 3-a〕カルバゾール, ピロロ〔2, 3-b〕カルバゾール, ピロロ〔2, 3-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-a〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-a〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕フロ〔3, 2-b〕インドール, 1H-フロ〔3, 4-a〕カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-b〕カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-c〕カルバゾール, 2H-フロ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕チエノ〔2, 3-b〕インドール, チエノ〔3', 2': 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, チエノ〔3', 4': 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-チエノ〔3, 4-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-b〕カルバゾール, シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔2, 3-f〕キノキサリン, シクロペンタ〔5, 6〕ピリド〔2, 3-b〕インドール, ピリド〔2', 3': 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔2', 3': 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔3', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔3', 4': 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔4', 3': 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, 1H-シクロペンタ〔5, 6〕ピラノ〔2, 3-b〕インドール, 1

H-シクロペンタ〔5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, シクロペンタ〔a〕カルバゾール, シクロペンタ〔c〕カルバゾール, インデノ〔1, 2-b〕インドール, インデノ〔2, 1-b〕インドール, 〔1, 2, 4〕トリアジノ〔4', 3': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1, 3, 5-トリアジノ〔1', 2': 1, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-〔1, 4〕オキサジノ〔4', 3': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-〔1, 4〕オキサジノ〔4', 3': 1, 6〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 4H-〔1, 3〕オキサジノ〔3', 4': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕ベンゾオキサジン, 1, 3-オキサジノ〔6, 5-b〕カルバゾール, 2H-ピリミド〔2', 1': 2, 3〕〔1, 3〕チアジノ〔5, 6-b〕インドール, 2H-〔1, 3〕チアジノ〔3', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 4H-〔1, 3〕チアジノ〔3', 4': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, インドロ〔2, 3-b〕〔1, 4〕ベンゾチアジン, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕ベンゾチアジン, インドロ〔3, 2-c〕〔2, 1〕ベンゾチアジン, 1, 4-チアジノ〔2, 3-a〕カルバゾール, 〔1, 4〕チアジノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 〔1, 4〕チアジノ〔2, 3-c〕カルバゾール, 1, 4-チアジノ〔3, 2-b〕カルバゾール, 1, 4-チアジノ〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-インドロ〔2, 3-g〕プテリジン, 1H-インドロ〔3, 2-g〕プテリジン, ピラジノ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, ピラジノ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2', 3': 5, 6〕ピラジノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔3', 4': 5, 6〕ピラジノ〔2, 3-b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1, 2〕ピリミド〔4, 5-b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1, 2〕ピリミド〔5, 4-b〕インドール, ピリド〔2', 1': 2, 3〕ピリミド〔4, 5-b〕インドール, ピリミド〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, ピリミド〔1', 2': 1, 6〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, ピリミド〔5', 4': 5, 6〕ピラノ〔2, 3-b〕インドール, ピリダジノ〔4', 5': 5, 6〕チオピラノ〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドロ〔3, 2-c〕シンノリン, 1H-インドロ〔2, 3-b〕キノキサリン, 1H-ピラジノ〔2, 3-a〕カルバゾール, 1H-ピラジノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 1H-ピラジノ〔2, 3-c〕カルバゾール, 1H-ピリダジノ〔3, 4-c〕カルバゾール, 1H-ピリダジノ〔4, 5-b〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔4, 5-a〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔4, 5-c〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5, 4-a〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5, 4-b〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5, 4-

c) カルバゾール, 7H-1, 4-ジオキシノ [2', 3' : 5, 6] [1, 2] ジオキシノ [3, 4-b] インドール, 6H- [1, 4] ベンゾジオキシノ [2, 3-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-b] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 6] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 6] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-c] [1, 8] ナフチリジン, インドロ [2, 3-a] キノリジン, インドロ [2, 3-b] キノリジン, インドロ [3, 2-a] キノリジン, インドロ [3, 2-b] キノリジン, ピラノ [4', 3' : 5, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリド [4', 3' : 4, 5] ピラノ [3, 2-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [2, 3-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] イソキノリン, 1H-インドロ [3, 2-c] イソキノリン, 1H-インドロ [2, 3-c] キノリン, 1H-インドロ [3, 2-c] キノリン, 1H-ピリド [2, 3-a] カルバゾール, 1H-ピリド [2, 3-b] カルバゾール, 1H-ピリド [2, 3-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-a] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-b] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 4-a] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 4-b] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 4-c] カルバゾール, 1H-ピリド [4, 3-a] カルバゾール, 1H-ピリド [4, 3-b] カルバゾール, 1H-ピリド [4, 3-c] カルバゾール, 1H-キンドリン, 1H-キニンドリン, 1H-ピラノ [3', 4' : 5, 6] ピラノ [4, 3-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [2, 3-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [3, 4-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [4, 3-b] インドール, [2] ベンゾピラノ [4, 3-b] インドール, ピラノ [2, 3-a] カルバゾール, ピラノ [2, 3-b] カルバゾール, ピラノ [2, 3-c] カルバゾール, ピラノ [3, 2-a] カルバゾール, ピラノ [3, 2-c] カルバゾール, ピラノ [3, 4-a] カルバゾール, 1H-ホスフィノリノ [4, 3-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [2, 3-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [3, 2-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [3, 4-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [4, 3-b] インドール,

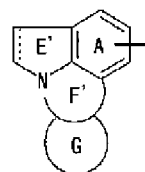
[2] ベンゾチオピラノ [4, 3-b] インドール, 1H-ベンゾ [a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [b] カルバゾール, 1H-ベンゾ [c] カルバゾール, [1, 6, 2] オキサチアゼピノ [2', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-アゼピノ [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-ピリド [1', 2' : 1, 2] アゼピノ [4, 5-b] インドール, 2H-ピリド [1', 2' : 1, 2] アゼピノ [3, 4-b] インドール, 1H-ピリド [3', 2' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, 1H-ピリド [4', 3' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, 2H-ピリド [2', 3' : 5, 6] オキセピノ [2, 3-b] インドール, 2H-ピリド [2', 3' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, 2H-ピリド [3', 4' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, ピリド [2', 3' : 4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 2' : 3, 4] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 4' : 4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 4' : 5, 6] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, 2H-ピラノ [3', 2' : 2, 3] アゼピノ [4, 5-b] インドール, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 5] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [3, 2-d] [1, 2] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 5] ベンゾチアゼピン, [1, 4] ジアゼピノ [2, 3-a] カルバゾール, インドロ [2, 3-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン, インドロ [2, 3-d] [1, 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-d] [1, 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-d] [2, 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [2, 3-a] [3] ベンズアゼピン, インドロ [2, 3-c] [1] ベンズアゼピン, インドロ [2, 3-d] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-c] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-d] [1] ベンズアゼピン, 1H- [1] ベンズオキセピノ [5, 4-b] インドール, 1H- [2] ベンズオキセピノ [4, 3-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [4, 5-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [5, 4-b] インドール, ベンゾ [3, 4] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [5, 6] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, シクロヘプタ [b] カルバゾール, 4H- [1, 5] オキサゾシノ [5', 4' : 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, アゾシノ [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イン

ドール, 2, 6-メタノ-2H-アゼシノ [4, 3-b] インドール, 3, 7-メタノ-3H-アゼシノ [5, 4-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 8] アゾシノ [5, 4-b] インドール, ピリド [4', 3' : 6, 7] オキソシノ [2, 3-b] インドール, ピリド [4', 3' : 6, 7] オキソシノ [4, 3-b] インドール, 1, 5-メタノ-1H-アゼシノ [3, 4-b] インドール, 2, 6-メタノ-1H-アゼシノ [5, 4-b] インドール, 1H-ピリド [3', 4' : 5, 6] シクロオクタ [1, 2-b] インドール, 1, 4-エタノオキソシノ [3, 4-b] インドール, ピラノ [3', 4' : 5, 6] シクロオクタ [1, 2-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 2, 5, 6] ベンゾテトラゾシン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 6] ベンゾジアゾシン, 6, 13b-メタノ-13bH-アゼシノ [5, 4-b] インドール, オキソシノ [3, 2-a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [g] シクロオクタ [b] インドール, 6, 3- (イミノメタノ) -2H-1, 4-チアゾニノ [9, 8-b] インドール, 1H, 3H- [1, 4] オキサゾニノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 2H-3, 6-エタノアゾニノ [5, 4-b] インドール, 2H-3, 7-メタノアザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール, 1H-6, 12b-エタノアゾニノ [5, 4-b] インドール, インドロ [3, 2-e] [2] ベンズアゾニノ, 5, 9-メタノアザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール, 3, 6-エタノ-3H-アゼシノ [5, 4-b] インドール, 3, 7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール, ピラノ [4', 3' : 8, 9] アゼシノ [5, 4-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 7] ベンゾジアゼシン, 1H-インドロ [3, 2-e] [2] ベンズアゼシン, ベンゾ [e] ピロロ [3, 2-b] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3, 2-g] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3, 4-b] インドール, ベンゾ [g] ピロロ [3, 4-b] インドール, 1H-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] インドール, 1H-ベンゾ [g] ピロロ [1, 2-a] インドール, 2H-ベンゾ [e] ピロロ [1, 2-a] インドール, 1H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, 1H-ベンゾ [g] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, 2H-ベンゾ [e] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, イソインドロ [6, 7, 1-cde] インドール, スピロ [シクロヘキサノ-1, 5'- [5H] ピロロ [2, 1-a] イソインドール], イソインドロ [7, 1, 2-hij] キノリン, 7, 11-メタノアゾシノ [1, 2-a] インドール, 7, 11-メタノアゾシノ [2, 1-a] イソインドール, ジベンズ [cd, f] インドール, ジベンズ [cd, g] インドール, ジベンズ [d, f] インドール, 1H-ジベンズ [e, g] インドール, 1H-ジベンズ [e, g] イソインドール, ナ

フト [1, 2, 3-cd] インドール, ナフト [1, 8-e f] インドール, ナフト [1, 8-fg] インドール, ナフト [3, 2, 1-cd] インドール, 1H-ナフト [1, 2-e] インドール, 1H-ナフト [1, 2-f] インドール, 1H-ナフト [1, 2-g] インドール, 1H-ナフト [2, 1-e] インドール, 1H-ナフト [2, 3-e] インドール, 1H-ナフト [1, 2-f] イソインドール, 1H-ナフト [2, 3-e] イソインドール, スピロ [1H-カルバゾール-1, 1'-シクロヘキサノ], スピロ [2H-カルバゾール-2, 1'-シクロヘキサノ], スピロ [3H-カルバゾール-3, 1'-シクロヘキサノ], シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [3, 2-f] キノリン, シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [3, 2-h] キノリン, アゼピノ [4, 5-b] ベンズ [e] インドール, 1H-アゼピノ [1, 2-a] ベンズ [f] インドール, 1H-アゼピノ [2, 1-a] ベンズ [f] イソインドール, ベンゾ [e] シクロヘプタ [b] インドール, ベンゾ [g] シクロヘプタ [b] インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0046】上記式

【化42】

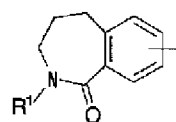
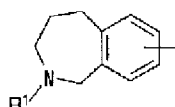
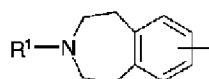
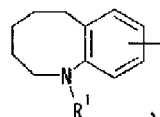
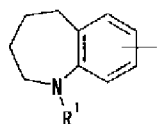
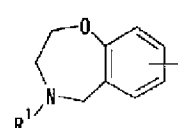
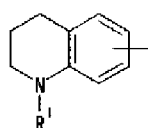
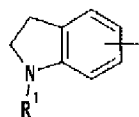
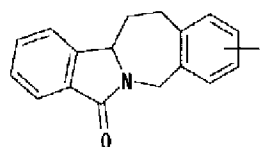


【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される基の具体例としては、1H-ジピロロ [2, 3-b : 3', 2', 1'-hi] インドール, スピロ [シクロペンタン-1, 2' (1'H) -ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール], スピロ [イミダゾリジン-4, 1' (2'H) - [4H] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン], ピリド [2, 3-b] ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール, ピリド [4, 3-b] ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール, ベンゾ [de] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン, 3H-ピロロ [3, 2, 1-de] アクリジン, 1H-ピロロ [3, 2, 1-de] フェナントリジン, スピロ [シクロヘキサノ-1, 6'- [6H] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン], 4, 9-メタノピロロ [3, 2, 1-lm] [1] ベンゾアゾシン, スピロ [シクロヘプタン-1, 6'- [6H] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン], 1H-ピラノ [3, 4-d] ピロロ [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピン, 3H-ベンゾ [b] ピロロ [3, 2, 1-jk] [4, 1] ベンズオキサゼピン, 7H-インドロ [1, 7-a b] [4, 1] ベンズオキサゼピン, ベンゾ [b] ピロロ [3, 2, 1-jk] [1, 4] ベンゾジアゼピン, インドロ [1, 7-a b] [1, 4] ベン

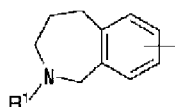
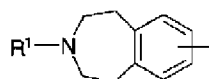
ゾジアゼピン、インドロ〔1, 7-a b〕〔1〕ベンズアゼピン、インドロ〔7, 1-a b〕〔3〕ベンズアゼピン、1H-シクロヘプタ〔d〕〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン、スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール-7 (4H), 1'-シクロヘプタン〕, 4H-5, 11-メタノピロロ〔3, 2, 1-n o〕〔1〕ベンズアザシクロウンデシン、スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタン〕などの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基などがあげられる。

【0047】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合」の特に好ましい例としては、式

【化43】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される基が挙げられる。なかでも、式



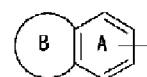
〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが好ましい。

【0050】X¹で示される「置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」における「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(iii) C₁₋₃アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(viii) C₃₋₆シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、(vii)

で表される基などが挙げられる。

【0048】Arは、好ましくは式

【化44】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される基であり、さらに好ましくは式

【化45】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される基である。

【0049】Arの好ましい具体例としては、式

【化46】

【化47】

または

i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(ix) C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、(x) モノ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基（例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノフェニル-C₁₋₆アルキル基など）、(xi) ジ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基（例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル-C₁₋₆アルキル基など）などが挙げられる。ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、前記Arにおける置換基として例示したものが用いられる。

【0051】X¹で示される「置換基を有していてもよ

く、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」における「主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」としては、例えばO、S、CO、SO、SO、NR^{3a}、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}（R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す）から選ばれる1ないし5個の2価基が結合することによって得られる2価の鎖状基が挙げられる。ここで、R^{3a}またはR^{3b}で示されるC₁₋₆アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。R^{3a}またはR^{3b}で示されるC₁₋₆アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。X¹は、好ましくはCO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}（R^{3a}およびR^{3b}は前記と同意義を示す）などである。X¹は、さらに好ましくは、CO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}またはCONR^{3a}（R^{3a}は前記と同意義を示す）などである。なかでも、COまたはOなどが好ましい。また、X¹は、置換可能な位置であれば、Ar上のどの位置に置換していてもよい。

【0052】X⁴で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えば前記X¹において例示した置換基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「2価の非環式炭化水素基」としては、例えば2価のC₁₋₄非環式炭化水素基が挙げられる。該「2価のC₁₋₄非環式炭化水素基」は、好ましくは

(1) C₁₋₄アルキレン [例えば、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、(CH₂)₄、CH(CH₃)、CH(CH₃)₂、(CH(CH₃))₂など]；

(2) C₂₋₄アルケニレン [例えば、CH=CH、CH₂-CH=CH、CH₂-CH=CH-CH₂、CH=CH-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH=CH、CH=CH-CH=CHなど]；

(3) C₂₋₄アルキニレン [例えば、C≡C、CH₂-C≡C、C≡C-CH₂、CH₂-C≡C-CH₂、C≡C-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-C≡Cなど] などである。X⁴は、好ましくは結合手またはC₁₋₃アルキレン、さらに好ましくはC₁₋₃アルキレンである。

【0053】X²で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記X⁴として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。X²は、好ましくはCOまたは(CH₂)_p（pは1ないし3の整数を示す）であ

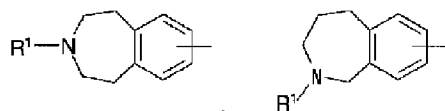
る。とりわけ、COまたはCH₂が好ましい。X³で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記X⁴として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。X³は、好ましくは結合手または(CH₂)_q（qは1ないし3の整数を示す）である。とりわけ、結合手またはCH₂が好ましい。

【0054】R²で示される「塩基性置換基」は、塩基性を示す置換基である限り特に限定されない。塩基性置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよいグアニジノ基」および「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「置換基」としては、例えば前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられる。該置換基は、好ましくはニトロ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノなどから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）、C₆₋₁₄アリール基（好ましくはフェニルなど）、C₇₋₁₆アラールキル基（好ましくはベンジルなど）などである。

【0055】「置換基を有していてもよいアミノ基」は、好ましくは1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基である。なかでも、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが好ましい。「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」における「5ないし7員環状アミノ基」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」は、好ましくは、1ないし2個のC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）をそれぞれ有していてもよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどである。「置換基を有していてもよいアミジノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

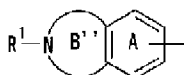
【0056】「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「5ないし6員含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および1個の窒素原子以

外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし6員の含窒素複素環基であり、かつ塩基性を示す基が挙げられる。このような基としては、例えばピリジル、ピラジリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、ピラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）および C_{6-14} アリール基（好ましくはフェニルなど）から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルであ



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される基； X^1 がCOまたはO； X^4 が C_{1-3} アルキレン； X^2 がCOまたは CH_2 ； X^3 が結合手または CH_2 ；かつ R^2 がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである化合物またはその塩などである。ここで、 R^1 は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラールキル基（好ましくはベンジル）などである。

【0058】化合物（I）のうち、Arが式【化49】



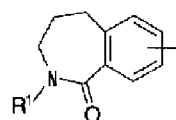
〔式中、 B'' 環は1または2個のオキソ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基であり、かつXが X^{1a} （ X^{1a} はO、 NR^{3a} 、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{3a} 、 $SO_2NHCONR^{3a}$ 、 $SO_2NHC(=NH)NR^{3a}$ 、CS、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=N-R^{3a}$ または $CONR^{3a}$ （ R^{3a} および R^{3b} は前記と同意義を示す）を示す。）である化合物、すなわち化合物（Ia）は新規化合物である。ここで、 B'' 環で示される「1または2個のオキソ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記 B' 環として例示した「オキソ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」のうち、5ないし9員の含窒素複素環が1または2個のオキソ基で置換されたものが挙げられる。

【0059】前記式

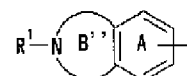
る。とりわけ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-エチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

【0057】 R^2 は、好ましくは、それぞれ1ないし2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミジノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である。なかでも、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。化合物（I）は、好ましくは、Arが式

【化48】

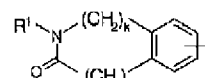


または
【化50】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される基は、好ましくは、式

【化51】



〔式中、kは1ないし4の整数を、mは0ないし5の整数を、かつ（m+n）が1ないし5を、 R^1 は前記と同意義を示す〕で表される基である。kは、好ましくは2または3、さらに好ましくは3である。mは、好ましくは0または1、さらに好ましくは0である。 X^{1a} は、好ましくはOである。

【0060】以下に、化合物（I）についてさらに詳述する。ここで、化合物（Ia）は、化合物（I）に含まれるため、以下の記載は、もちろん化合物（Ia）にも適用される。化合物（I）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機

酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(Ⅰ)は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物(Ⅰ)は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0061】化合物(Ⅰ)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、化合物(Ⅰ)は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など)で標識されていてもよい。

【0062】化合物(Ⅰ)に関し、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体が存在する場合には、これらも化合物(Ⅰ)として含まれるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(Ⅰ)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(Ⅰ)に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

【0063】ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トソー社

製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0064】化合物(Ⅰ)は、プロドラッグとして用いてもよい。化合物(Ⅰ)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(Ⅰ)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物をいう。化合物(Ⅰ)のプロドラッグとしては、化合物(Ⅰ)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(Ⅰ)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(Ⅰ)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(Ⅰ)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(Ⅰ)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(Ⅰ)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボ

キシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など」などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ⅰ）から製造することができる。また、化合物（Ⅰ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（Ⅰ）に変化するものであってもよい。

【００６５】次に、化合物（Ⅰ）またはその塩の製造法について述べる。以下の製造法は、化合物（Ⅰ）の遊離体およびその塩に適用されるが、以下の説明では、これらを単に化合物（Ⅰ）と略記することがある。以下の各工程で用いられる化合物（Ⅰ）の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体または塩のいずれであってよいが、以下の説明では、これらを単に化合物と略記することがある。これら原料化合物あるいは合成中間体の塩としては、前記化合物（Ⅰ）の塩として例示した塩が用いられる。

【００６６】化合物（Ⅰ）の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体である場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。また、これら原料化合物あるいは合成中間体は水和物であっても無水和物であってもよい。さらに、化合物（Ⅰ）の原料化合物あるいは合成中間体は、前記化合物（Ⅰ）の場合と同様に、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回轉異性体、またはそれらの混合物であってもよい。

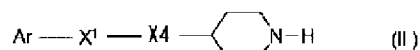
【００６７】以下の各反応は、溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒は、反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができる何れの溶媒でもよく、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、アミド系溶媒（例えばホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等）、ウレア系溶媒（例えば１，３－ジメチルー２－イミダゾリジノン等）、スルホキシド系溶媒（例えばジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ｔ－ブタノール等）、ニトリル系溶媒（例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等）、ピリジン等の有機溶媒；または水等が用いられる。該溶媒の使用量は、原料化合物１ミリモルに対して通常約０．５ｍｌないし約１００ｍｌ、好ましくは約３ｍｌないし約３０ｍｌである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約－３０℃ないし約

１８０℃程度であり、好ましくは約０℃ないし約１２０℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約０．５時間ないし約７２時間、好ましくは約１時間ないし約２４時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約１気圧ないし約１００気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

【００６８】以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。以下の説明において、「縮合反応」は、必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムｔ－ブトキシド等の無機塩基；ピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、原料化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約１モル当量ないし約５倍モル当量である。さらに、本反応においては、反応促進を目的として、触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは４－ジメチルアミノピリジン等を添加してもよい。以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。保護基導入反応および脱保護反応は、自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法等が用いられる。例えば脱保護反応としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Ｎ－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

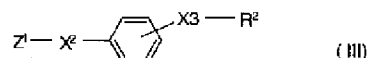
【００６９】１）化合物（Ⅰ）は、例えば式

【化５２】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（Ⅱ）と略記することもある）と、式

【化５３】



〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（Ⅲ）と略記することもある）とを縮合反応に付

すことにより製造することができる。Z¹で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、C₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）等が用いられる。なかでも、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。

【0070】本反応は、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒中で行うことが好ましい。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間ないし約24時間である。本反応は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行うことが好ましい。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(III)に対して、約1当量ないし約3当量である。さらに、必要に応じて、反応の促進を目的として、化合物(III)に対して触媒量のヨウ化化合物（例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等）、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を用いて

もよい。

【0071】化合物(III)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(II)のうち、X¹がCOである化合物は、自体公知の方法、例えば特開平10-107257に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、化合物(II)のうち、X¹がCO以外の化合物は、例えば以下に述べる合成法により製造することができる。

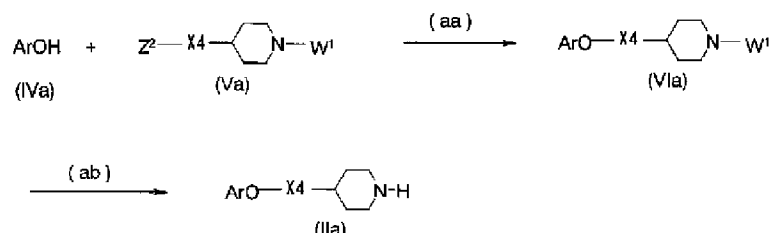
【0072】1-1) 化合物(II)のうち、X¹がOである化合物（以下、化合物(IIa)と略記することもある）は、例えば以下の反応式1-1により製造することができる。すなわち、

工程(a a)：式(IVa)で表される化合物（以下、化合物(IVa)と略記することもある）と式(Va)で表される化合物（以下、化合物(Va)と略記することもある）との縮合反応、および

工程(a b)：式(VIa)で表される化合物（以下、化合物(VIa)と略記することもある）の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIa)を製造することができる。

反応式1-1

【化54】



[式中、Z²は脱離基を、W¹はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0073】工程(a a)において、化合物(IVa)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIa)を製造することができる。W¹で示されるアミノ基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているアミノ基の保護基が挙げられる。このような保護基としては、例えば前記R²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」を用いることができる。具体的には、例えばホルミル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル等）、C₇₋₁₅アラールオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等）等のアシル基；あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。なかでも、t-ブトキシカルボニル基等が

好ましい。前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ等が挙げられる。置換基の数は、1ないし3個程度が好ましい。Z²で示される脱離基としては、前記Z¹として例示した脱離基が用いられる。なかでも、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。本反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。化合物(Va)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(Va)は、例えばジャーナルオブメディシナルケミストリー(J. Med. Chem.), 40, 1779-1788 (1997)、あるいは特開昭58-208289等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製

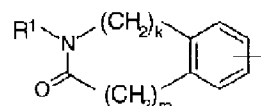
造することができる。

【0074】工程(a b)において、化合物(VI a)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(II a)を製造することができる。脱保護反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられている方法にしたがって行なうことができる。脱保護反応は、例えば化合物(VI a)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸、または、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは約20℃ないし約140℃に保持することによって行われる。該酸または塩基の使用量は、化合物(VI a)に対して、通常約1ないし約100当量、好ましくは約1ないし約40当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約0.1規定ないし約18規定、好ましくは約1規定ないし約12規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約1時間ないし約48時間、好ましくは約2時間ないし約24時間である。また、脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネー-ニッケル、ラネー-コバルト、酸化白金等の触媒の存在下、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に接触還元反応に付すことによって行われる。また、W¹が α -ブトキシカルボニル基の場合、脱保護反応は、例えば2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートまたは α -ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて行なうこともできる。本反応は、例えばジクロロメタン等の非

極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒中で行うことが好ましい。反応温度は、好ましくは約-20℃から室温までである。脱保護反応は、特に好ましくはジクロロメタン中、約0℃からほぼ室温で、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートと2,6-ルチジンを用いて行われる。

【0075】工程(a a)の原料化合物(IV a)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、原料化合物(IV a)のうち、Arが

【化55】



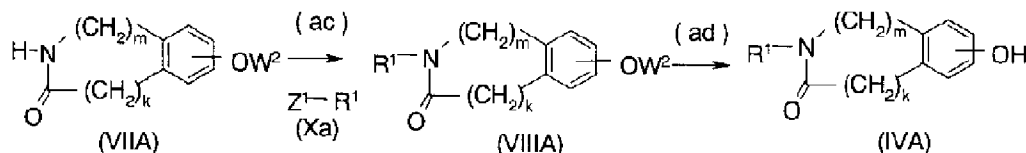
[式中、各記号は前記と同意義を示す]である化合物(以下、化合物(IV a)と略記することもある)は、例えば以下の反応式1-2により製造することができる。すなわち、

工程(a c): 式(VII a)で表される化合物(以下、化合物(VII a)と略記することもある)と式(X a)で表される化合物(以下、化合物(X a)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(a d): 式(VIII a)で表される化合物(以下、化合物(VIII a)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IV a)を製造することができる。

反応式1-2

【化56】



[式中、W²はフェノール性水酸基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

【0076】W²で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているフェノール性水酸基の保護基が挙げられる。このような保護基としては、例えばプロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.)に記載の保護基等が用いられる。なかでもメチル基、ベンジル基等が好ましい。化合物(VII a)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(VII a)は、例えばジャーナル オブ ザ ケミカルソサイエティー(J. Chem. Soc. (C)), 183-188 (1969)あるいはUSP 4,080,449等に

記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0077】工程(a c)において、化合物(VII a)と化合物(X a)との縮合反応により、化合物(VIII a)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様に行うことができる。本反応は、好ましくは、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等の溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行われる。本反応において、所望により、反応の促進を目的として、化合物(X a)に対して触媒量のヨウ化化合物(例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を用いてもよい。

【0078】工程 (a d) において、化合物 (VIII A) を脱保護反応に付し、 W^2 を除去することにより、化合物 (IV A) を製造することができる。脱保護反応は、ペプチド化学の分野において一般的に用いられる脱保護反応にしたがって行うことができる。例えば、 W^2 がメチル基の場合、脱保護反応は、日本化学会誌 (Bull. Chem. Soc. Jpn), 44, 1986 (1971)、テトラヘドロン (Tetrahedron), 42, 3259 (1986) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0079】1—2) 化合物 (II) のうち、 X^1 が NR^{3a} である化合物 (以下、化合物 (II b) と略記す

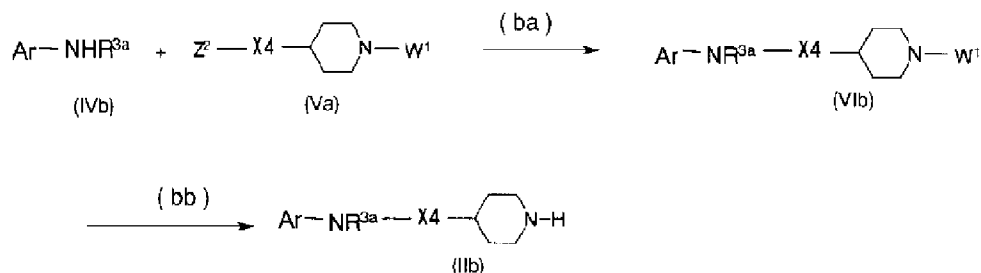
ることある) は、以下の反応式 2—1 により製造することができる。すなわち、

工程 (b a) : 式 (IV b) で表される化合物 (以下、化合物 (IV b) と略記することもある) と化合物 (V a) との縮合反応、および

工程 (b b) : 式 (VI b) で表される化合物 (以下、化合物 (VI b) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (II b) を製造することができる。

反応式 2—1

【化 5 7】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (b a) において、化合物 (IV b) と化合物 (V a) との縮合反応により、化合物 (VI b) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (II) と化合物 (II I) との縮合反応と同様にして行うことができる。本反応は、例えば N, N—ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物 (V a) に対して、約 1 当量ないし約 3 当量である。

【0080】工程 (b b) において、化合物 (VI b) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (II b) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (VI a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0081】また、工程 (b a) の原料化合物 (IV

b) は、例えば以下の反応式 2—2 により製造することができる。すなわち、

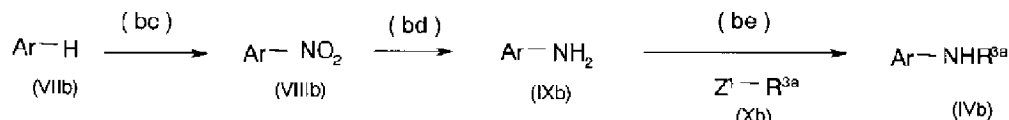
工程 (b c) : 式 (VII b) で表される化合物 (以下、化合物 (VII b) と略記することもある) のニトロ化反応、

工程 (b d) : 式 (VIII b) で表される化合物 (以下、化合物 (VIII b) と略記することもある) の還元反応、および

工程 (b e) : 式 (IX b) で表される化合物 (以下、化合物 (IX b) と略記することもある) と式 (X b) で表される化合物 (以下、化合物 (X b) と略記することもある) の縮合反応を、順次行うことにより、化合物 (IV b) を製造することができる。

反応式 2—2

【化 5 8】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (b c) において化合物 (VII b) をニトロ化することにより、化合物 (VIII b) を製造することができる。本反応は、適当なニトロ化試薬 (例えば、硝酸、硝酸—硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等) を用いて、公知の方法 (例えば、シンセシス (Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトロソグループ (Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p. 1-48 Wiley (1970) 等に記載の方法) あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。ニトロ基は、反応可能な位置のいず

れにも導入され得る。

【0082】化合物 (VIII b) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物 (VIII b) は、例えばジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 54, 5574 (1989), テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 35, 3023 (1977), プリティン オブ ザ ケミカル ソサィティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 56, 2300 (198

3)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), , 2, 211 (1964)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), , 12, 247 (1974)、ブレティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc., Jpn.), , 43, 1824 (1970)、ケミカル ファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), , 20, 1328 (1972)、ケミカルファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), , 27, 1982 (1979)、ヘルベチカ アクタ (Helv. Chem. Acta), , 46, 1696 (1963)、シンセシス (Synthesis), , 541 (1979)、U.S. 3,682,962、U.S. 3,911,126、Ger. Offen. 2,314,392、Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.), , 1381 (1949)、カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.), , 42, 2904 (1964)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), , 28, 3058 (1963)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), , 76, 3194 (1954), 87, 1397 (1965), 88, 4061 (1966)、特開昭49-41539等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって製造することができる。

【0083】工程 (b d) において、化合物 (V I I b) の還元反応により、化合物 (I X b) を製造することができる。本反応は、公知の還元反応 (例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属を用いた還元反応等) により行うことができる。本反応は、例えばオーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), , 66, 1781 (1944)等に記載された方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0084】工程 (b e) において、化合物 (I X b) と化合物 (X b) との縮合反応により、化合物 (I V b) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) との縮合反応と同様にして行うことができる。さらに、化合物 (I V b) は、化合物 (I X b) を、例えば還元アルキル化反応 (例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン・ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), , 87, 2767 (1965)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963)に記載の方法等) またはマイケル付加反応 (例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), , 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), , 39, 2044 (1974)、シンセシス (Synthesis), , 5, 375 (1961)に記載の方法等) あるいはそれらに準じた反応に付すことによっても製造することができる。

【0085】1-3) 原料化合物 (I I) のうち、X¹がNR^{3a}COである化合物 (以下、化合物 (I I c) と略記することもある) は、例えば以下の反応式3により製造することができる。すなわち、工程 (c a) : 化合物 (I V b) と式 (V c) で表される化合物 (以下、化合物 (V c) と略記することもある) のアミド化反応、工程 (c b) : 式 (V I c) で表される化合物 (以下、化合物 (V I c) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I c) を製造することができる。

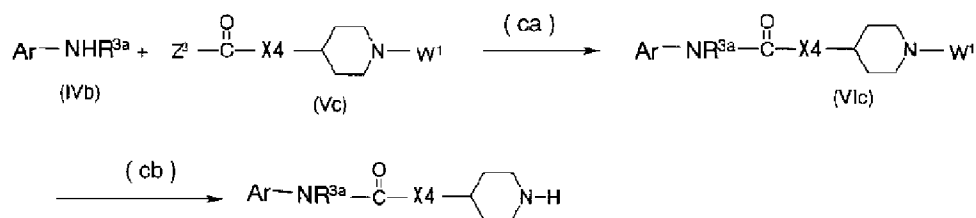
【0085】1-3) 原料化合物 (I I) のうち、X¹がNR^{3a}COである化合物 (以下、化合物 (I I c) と略記することもある) は、例えば以下の反応式3により製造することができる。すなわち、

工程 (c a) : 化合物 (I V b) と式 (V c) で表される化合物 (以下、化合物 (V c) と略記することもある) のアミド化反応、

工程 (c b) : 式 (V I c) で表される化合物 (以下、化合物 (V I c) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I c) を製造することができる。

反応式3

【化59】



[式中、Z³は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

工程 (c a) において、化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応により、化合物 (V I c) を製造することができる。Z³で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキルオキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ等)、C₇₋₁₅アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ等)、ニトロ基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基 (例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)、ヒドロキシル基等が用いられる。なかでも、例

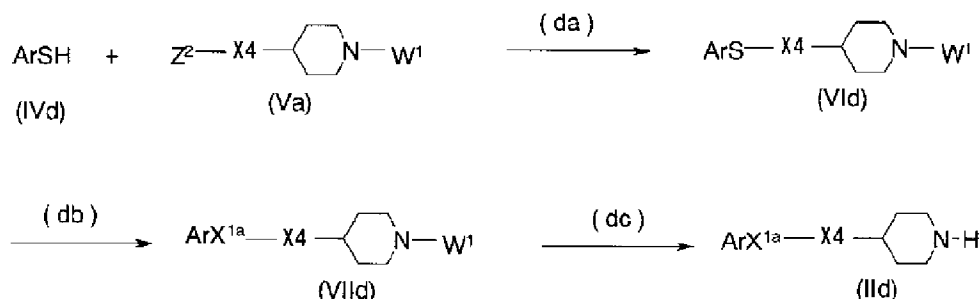
えばハロゲン原子 (好ましくは、塩素等)、ヒドロキシル基等が好ましい。

【0086】化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いて行うことができる。例えば、Z³がヒドロキシル基である場合、アミド化反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤を用いて行われる。該縮合剤は、好ましくは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類；ジフェニルホスホリルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類；1-1'-カーカ

ルボニルビスー1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等である。縮合剤の使用量は、化合物(IVb) 1ミリモルに対して通常約1当量ないし約5当量、好ましくは約1当量ないし約1.5当量である。また、例えば、Z³がハロゲン原子の場合、アミド化反応は、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて行われる。該塩基の使用量は、化合物(IVb)に対して通常約1当量ないし約10当量、好ましくは約1当量ないし約2当量である。

【0087】工程(cb)において、化合物(VIc)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIc)を製造することができる。脱保護反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0088】1-4) 原料化合物(II)のうち、X



[式中、X^{1a}はS、SOまたはSO₂を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]

工程(da)において、化合物(IVd)と化合物(Va)との縮合反応によって、化合物(VIId)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様に行うことができる。縮合反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。

【0089】工程(db)において、化合物(VIId)を、必要に応じて酸化反応に付すことによって、化合物(VIIId)を製造することができる。酸化反応は、通常酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。なかでも、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が好ましい。該酸化剤の使用量は、SのSOへの酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約1当量ないし約1.1当量である。また、SのSO₂への酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約2ないし約2.5当量である。本反応は、好ましくは、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中で行われる。

¹がS、SOまたはSO₂である化合物(以下、化合物(IIId)と略記することもある)は、例えば以下の反応式4-1により製造することができる。すなわち、工程(da)：式(IVd)で表される化合物(以下、化合物(IVd)と略記することもある)と化合物(Va)との縮合反応、

工程(db)：式(VIId)で表される化合物(以下、化合物(VIId)と略記することもある)の必要に応じた酸化反応、および

工程(dc)：式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことによって、化合物(IIId)を製造することができる。

反応式4-1

【化60】

【0090】工程(dc)において、化合物(VIIId)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIId)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様に行うことができる。

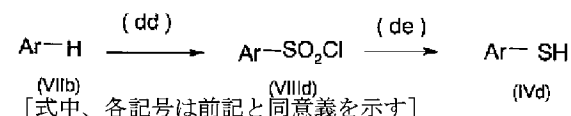
【0091】工程(da)の原料化合物(IVd)は、例えば以下の反応式4-2により製造することができる。すなわち、

工程(dd)：化合物(VIIb)のクロロスルホン化反応、および

工程(de)：式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の還元反応によって、化合物(IVd)を製造することができる。

反応式4-2

【化61】



工程(dd)において、化合物(VIIb)をクロロスルホン化することで化合物(VIIId)を製造することができる。本反応は、例えばクロロスルホン酸、スルフリルクロリド、二酸化硫黄-塩化銅等のクロロスルホン化試薬を用いて行われる。なかでも、クロロスルホン酸等が好ましい。該クロロスルホン化試薬の使用

量は、例えば約1当量ないし大過剰量である。本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができるが、無溶媒での反応が特に好ましい。溶媒を用いる場合、溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、二硫化炭素等が好ましい。反応温度は、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。また、クロソルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0092】工程(d e)において、化合物(V I I I d)を還元反応に付すことによって化合物(I V d)を製造することができる。本還元反応は、自体公知の方法、例えば亜鉛-酢酸、スズ-塩酸等の金属と酸の組み合わせを用いた還元反応；遷移金属触媒を用いた接触還元反応；水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物等を用いた還元反応等により行うことができる。なかで

も、亜鉛-酢酸を用いた還元反応が好ましい。

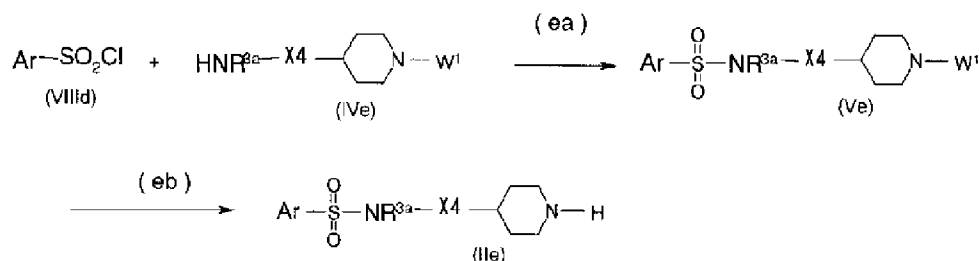
【0093】1-5) 原料化合物(I I)のうち、X¹がSO₂NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I e)と略記することもある)は、例えば以下の反応式5により製造することができる。すなわち、

工程(e a)：化合物(V I I I d)と式(I V e)で表される化合物(以下、化合物(I V e)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(e b)：式(V e)で表される化合物(以下、化合物(V e)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I e)を製造することができる。

反応式5

【化62】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(e a)において、化合物(V I I I d)と化合物(I V e)との縮合反応によって、化合物(V e)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(I V b)と化合物(V c)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(I V e)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(I V e)またはその塩は、例えばジャーナルオブジ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 33, 1880(1990)等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0094】工程(e b)において、化合物(V e)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(I I e)を製造することができる。脱保護反応は、例

えば化合物(V I a)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

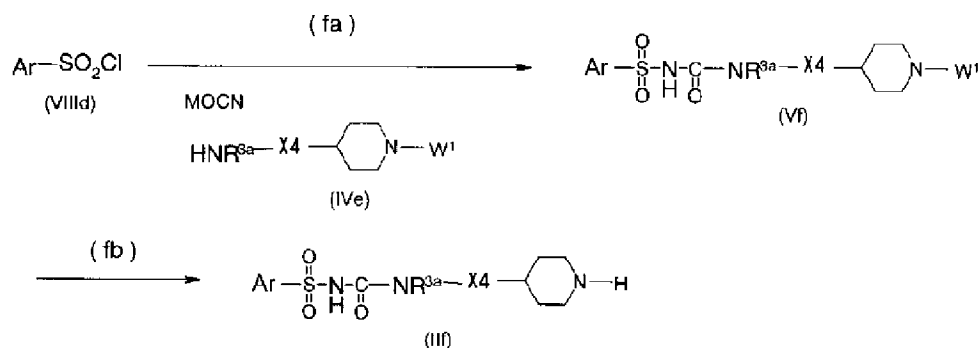
【0095】1-6) 原料化合物(I I)のうち、X¹がSO₂NHCONR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I f)と略記することもある)は、例えば以下の反応式6により製造することができる。すなわち、

工程(f a)：化合物(V I I I d)と化合物(I V e)の縮合反応、および

工程(f b)：式(V f)で表される化合物(以下、化合物(V f)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I f)を製造することができる。

反応式6

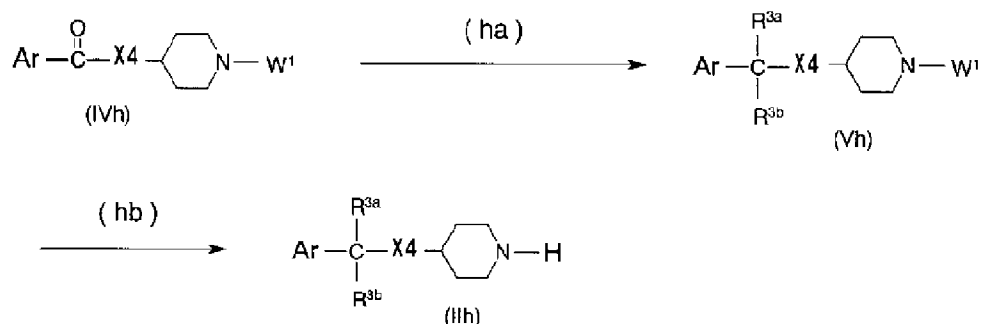
【化63】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(f a)において、化合物(V I I I d)とアルカリ金属イソシアナ酸塩(MOCN；ここでMはアルカリ

金属を示す。)とを反応させた後、さらに化合物(I V e)を反応させることによって、化合物(V f)を製造することができる。本反応は、例えばE P-A-759



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

【0100】工程(ha)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Vh)を製造することができる。このような試薬としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤；例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬；例えばシアン化水素等の求核反応剤等が用いられる。具体的には、カルボニル基の—CH(OH)—や—CH₂—への変換は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件(例えば、トリエチルシラン—トリフルオロ酢酸、水素化リチウムアルミニウム—塩化アルミニウム、亜鉛—塩酸等の組み合わせを用いた還元等)下に行うことができる。本反応は、例えばリダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドライド (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactons), 1, 155 (1942)、アングew. Chemie (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactons), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

【0101】また、カルボニル基の—C(R^{3c})(OH)—(ここでR^{3c}は、C₁₋₆アルキル基を示す。)への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハ

ライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャールリアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンスズ (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッド (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。また、カルボニル基の変換は、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等によっても行うことができる。化合物(IVh)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法、例えば特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって製造することができる。工程(hb)において、化合物(Vh)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIh)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

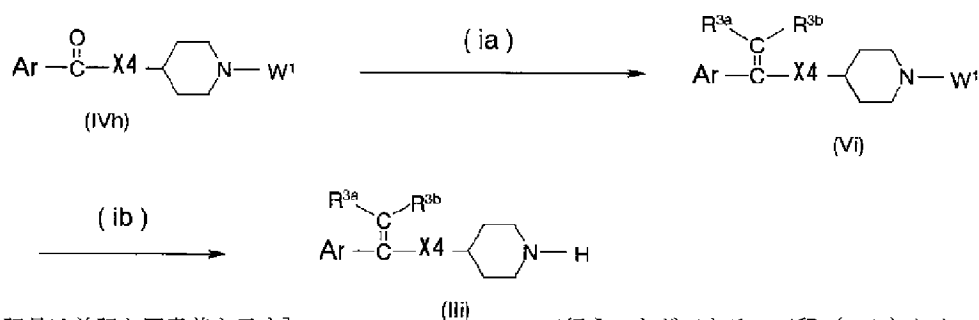
【0102】1-9) 原料化合物(II)のうち、X¹がC=C(R^{3a}R^{3b}) (式中の記号は前記と同意義を示す)である化合物(以下、化合物(IIIi)と略記することもある)は、例えば以下の反応式9により製造することができる。すなわち、

工程(ia)：化合物(IVh)のカルボニル基の変換反応、および

工程(ib)：式(Vi)で表される化合物(以下、化合物(Vi)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIIi)を製造することができる。

反応式9

【化66】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]
 工程 (i a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (V i) を製造することができる。カルボニル基の変換反応としては、例えばウイティッヒ (Wittig) 反応、ホーナー—ワズワース—エモンズ (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応、ピーターソン (Peterson) オレフィン化反応、クネーベナーゲル (Knoevenagel) 反応等が挙げられ、試薬としてはそれら反応に用いられる一般的な試薬が用いられる。本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, p. 879-981、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol. 5, 751 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol. 5, 509 (1973)、シンセシス (Synthesis), 384 (1984)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 15, 204 (1967) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがっ

て行うことができる。工程 (i b) において、化合物 (V i) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (I I i) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

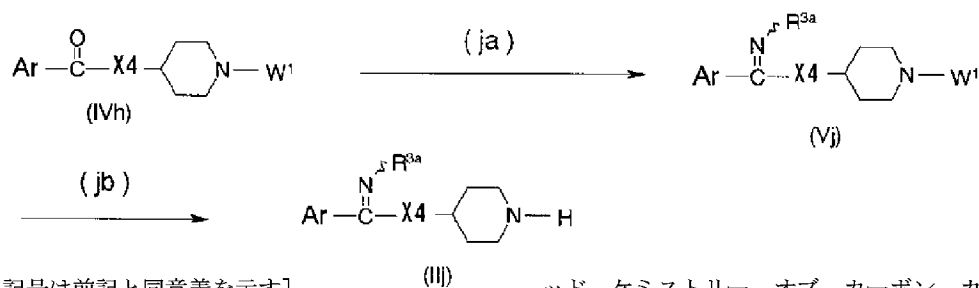
【0103】1-10 原料化合物 (I I) のうち、X¹ が C=N-R^{3a} である化合物 (以下、化合物 (I I j) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 10 により製造することができる。すなわち、

工程 (j a) : 化合物 (I V h) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (j b) : 式 (V j) で表される化合物 (以下、化合物 (V j) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I j) を製造することができる。

反応式 10

【化67】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]
 工程 (j a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (V j) を製造することができる。カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。ここで、「置換されていてもよいヒドラジン」や「置換されていてもよいヒドロキシルアミン」における置換基としては、例えば C₁₋₆ アルキル基等が用いられる。本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロ

ッド ケミストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. 1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。工程 (j b) において、化合物 (V j) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (I I j) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0104】1-11 原料化合物 (I I) のうち、X¹ が CS である化合物 (以下、化合物 (I I k) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 11 により製造することができる。すなわち、

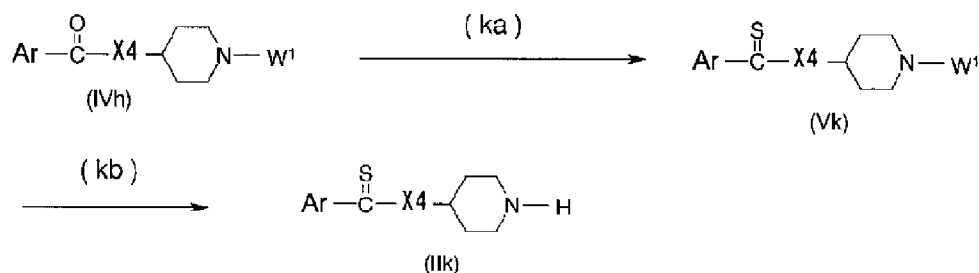
工程 (k a) : 化合物 (I V h) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (k b) : 式 (V k) で表される化合物 (以下、化合物 (V k) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I k) を製造すること

ができる。

反応式 1 1

【化 6 8】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (k a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (V k) を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば硫化試薬等、好ましくは、ローソン (Lawesson) 試薬、五硫化二リン、硫化水素-塩酸等が挙げられる。本反応は、シンセシス (Synthesis), 7, 543 (1991)、ジャーナル オブ ジアメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 106, 934 (1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1946) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。工程 (k b) において、化合物 (V k) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (I I k) を製造することができる。本反応は、例え

ば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

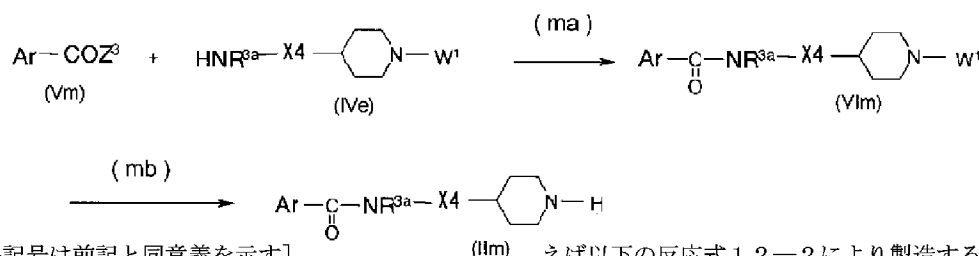
【0105】1-12) 原料化合物 (I I) のうち、X¹ が CONR^{3a} である化合物 (以下、化合物 (I I m) と略記することもある) は、以下の反応式 1 2-1 により製造することができる。すなわち、

工程 (m a) : 式 (V m) で表される化合物 (以下、化合物 (V m) と略記することもある) と化合物 (I V e) との縮合反応、および

工程 (m b) : 式 (V I m) で表される化合物 (以下、化合物 (V I m) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I m) を製造することができる。

反応式 1 2-1

【化 6 9】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (m a) において、化合物 (V m) と化合物 (I V e) との縮合反応によって、化合物 (V I m) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様にして行うことができる。工程 (m b) において、化合物 (V I m) を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物 (I I m) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0106】工程 (m a) の原料化合物 (V m) は、例

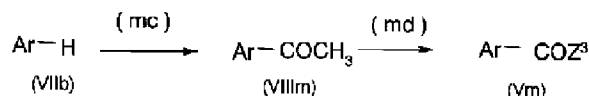
えば以下の反応式 1 2-2 により製造することができる。すなわち、

工程 (m c) : 化合物 (V I I b) のアセチル化反応、および

工程 (m d) : 式 (V I I I m) で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I m) と略記することもある) の酸化反応、および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物 (V m) を製造することができる。

反応式 1 2-2

【化 7 0】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (m c) において、化合物 (V I I b) をアセチル

化することにより、化合物 (V I I I m) を製造することができる。本反応は、一般的なフリーデル-クラフツ

(Friedel-Crafts)反応の条件によって行うことができる。アセチル化は、例えば塩化アセチルや無水酢酸等を用いて行われる。本反応は、例えば特開平5—140149、特開平6—206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行われる。また、アセチル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0107】工程(m d)において、化合物(V I I I m)を酸化することにより、化合物(V m)、特にZ³がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。本反応は、通常酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、例えば次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、あるいは適当な塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の共存下でのハロゲン単体(例えば、臭素、ヨウ素等)等が挙げられる。本反応は、例えばオーガニック シンセシス(Or g. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 66, 894 (1944)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。また、必要に応じて、Z³がヒドロキシル基である化合物(V m)のヒドロキシル基を官能基変換することにより、Z³がハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エト

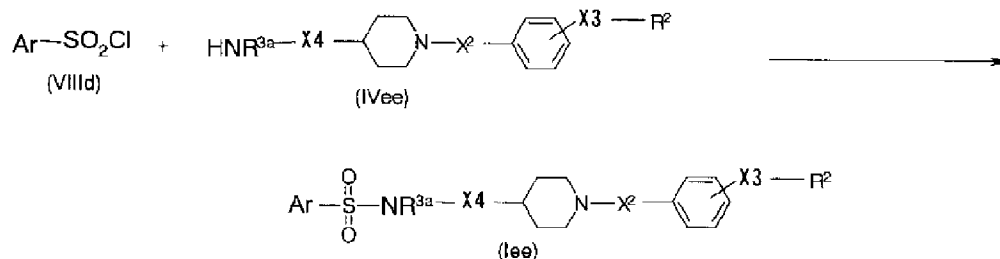
キシ等)、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ等)、またはニトロで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)である化合物(V m)を製造することができる。官能基変換は、例えばアドバンスト オーガニック ケミストリー(Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0108】2) 化合物(I)は、以下の方法等によっても製造することができる。

2-1) 化合物(I)のうち、X¹がSO₂NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I e e)と略記することもある)は、以下の反応式2-1により製造することができる。すなわち、化合物(V I I I d)と式(I V e e)で表される化合物(以下、化合物(I V e e)と略記することもある)の縮合反応によって、化合物(I e e)を製造することができる。

反応式2-1

【化71】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

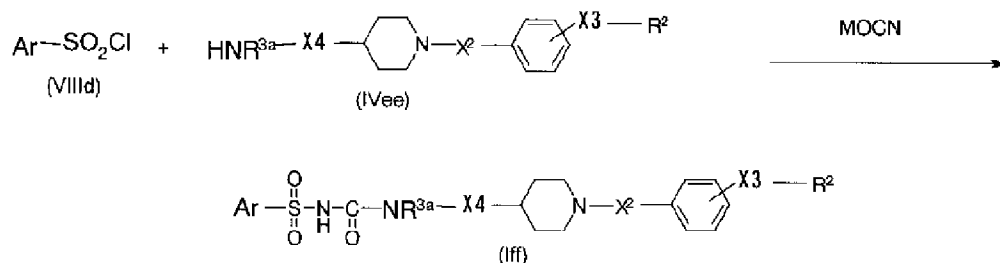
縮合反応は、例えば化合物(I V b)と化合物(V c)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(I V e e)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(I V e e)またはその塩は、例えばジャーナル オブ ジ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990)等に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0109】2-2) 化合物(I)のうち、X¹がS

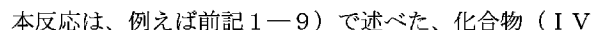
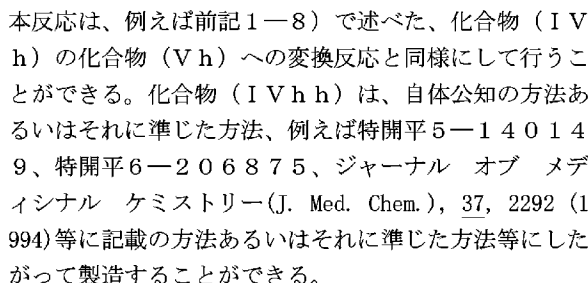
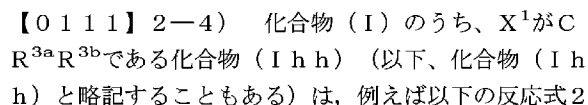
O₂NHCONR^{3a}である化合物(以下、化合物(I f f)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2-2により製造することができる。すなわち、化合物(V I I I d)とアルカリ金属イソシアナ酸塩(MOCN; ここでMはアルカリ金属を示す。)とを反応させた後、さらに化合物(I V e e)を反応させることによって、化合物(I f f)を製造することができる。

反応式2-2

【化72】

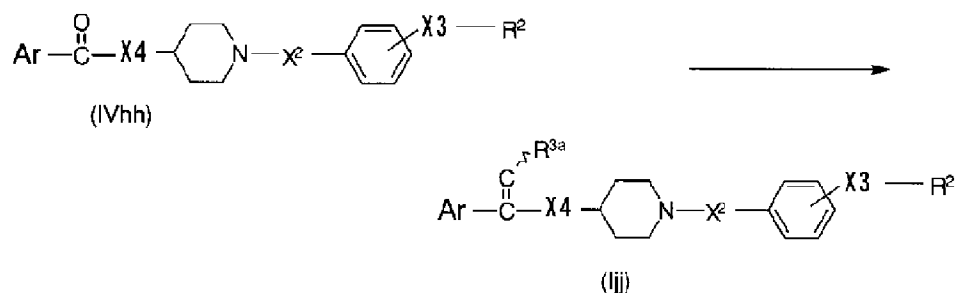


【0110】2-3) 化合物(I)のうち、 X^1 が S
 $O_2NHC(=NH)NR^{3a}$ である化合物(以下、化合
 物(Igg)と略記することもある)は、例えば以下の



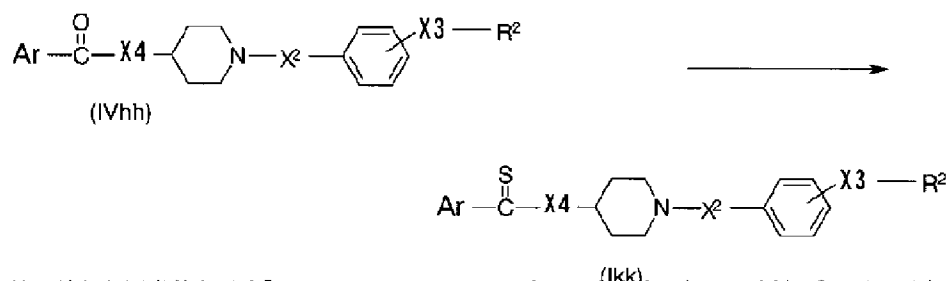
h) の化合物 (V i) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0113】2-6) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=N-R^{3a}$ (記号は前記と同意義を示す) である化合物 (以下、化合物 (I j j) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 2-6 により製造することができ



[式中、各記号は前記と同意義を示す]
本反応は、例えば前記 1-10) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V j) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0114】2-7) 化合物 (I) のうち、 X^1 が C S である化合物 (以下、化合物 (I k k) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 2-7 により製造す



[式中、各記号は前記と同意義を示す]
本反応は、例えば前記 1-11) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V k) への変換反応と同様にして行うことができる

【0115】2-8) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=ONR^{3a}$ である化合物 (以下、化合物 (I m m) と略記

る。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (I j j) を製造することができる。

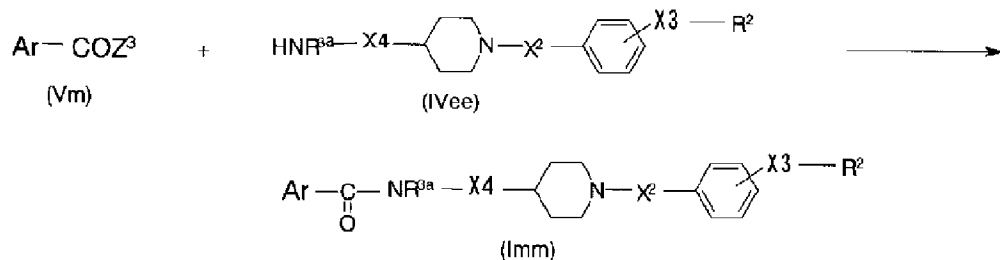
反応式 2-6
【化 7 6】

ることができる。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (I k k) を製造することができる。

反応式 2-7
【化 7 7】

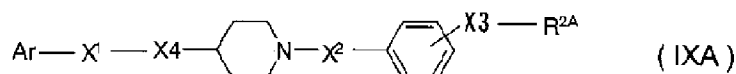
することもある) は、例えば以下の反応式 2-8 により製造することができる。すなわち、化合物 (V m) と化合物 (I V e e) との縮合反応によって、化合物 (I m m) を製造することができる。

反応式 2-8
【化 7 8】

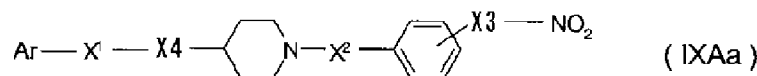


[式中、各記号は前記と同意義を示す]
本反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様にして行うことができる。

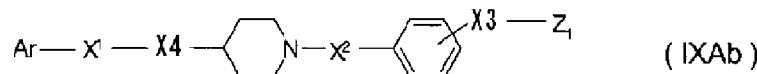
【0116】3) また、化合物 (I) は、式
【化 7 9】



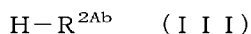
[式中、 R^{2A} は R^2 の合成前駆体を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、種々の変換反応に付すことによっても製造することができる。 R^{2A} で示される「 R^2 の合成前駆体」としては、例えば、ニトロ基、前記 Z^1 として例示した脱離基、シアノ基などが



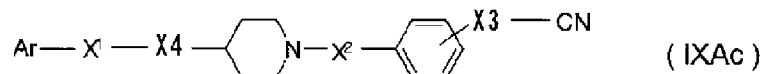
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物のニトロ基を還元することにより製造することができる。本還元反応は、例えば、前記工程(b d)における化合物(V I I b)の還元反応と同様に行うことができ



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物と式



[式中、 R^{2Ab} は、それぞれ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合反応に付すことにより製造することができる。 R^{2Ab} に関し、「 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基」と



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、塩化水素存在下にアルコールと反応させた後、種々のアミンと反応させることにより製造することができる。本反応は、例えばオーガニックシンセシス(Org. Synth.), I, 5 (1941)やMethoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band XI/2, Georg Thieme (1958), p3 8-72に記載の方法あるいはそれに準じた方法により行うことができる。

【0119】化合物(I)またはその塩(以下、本発明化合物と略記することがある)は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adi-

posity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【0117】3-1) 化合物(I)のうち、 R^2 がアミノ基である化合物は、例えば式

【化80】

る。3-2) 化合物(I)のうち、 R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基である化合物は、例えば式

【化81】

しては、前記 R^2 として例示したものが挙げられる。本縮合反応は、例えば、化合物(I I)と化合物(I I I)との縮合反応と同様にして行うことができる。

【0118】3-3) 化合物(I)のうち、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基(好ましくはイミダゾリニル基)である化合物は、例えば、式

【化82】

【0120】本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0121】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)または(I a)を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0122】ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物

質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが挙げられる。

【0123】溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0124】等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0125】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティ

ング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤などの経口剤；注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【0126】本発明のMCH拮抗剤中の化合物（I）の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物（Ia）の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者（体重約60kg）に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物（I）または（Ia）として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0127】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0128】上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

【0129】ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0130】上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-33531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711)などが挙げられる。

【0131】上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタット、AZM-131などが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチン、FPL-15849、ER-230、OB protein、AZM-090、P-57、LY-355101などが挙げられる。また、前記「糖尿病治療薬」として例示した β 3アドレナリン受容体作動薬およびレプチンを「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」として用いてもよい。

【0132】上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【0133】上記「高脂血症治療薬」としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、例えばブラバスタチン（ナトリウム塩）、セリバスタチン（ナトリウム塩）、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチルなどが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0134】上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0135】前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤ま

たは医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0136】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

【0137】本明細書中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
Et : エチル
HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

【0138】本明細書中、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、これらの略号は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記す

る。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸
cDNA : 相補的デオキシリボ核酸
A : アデニン
T : チミン
G : グアニン
C : シトシン
RNA : リボ核酸
mRNA : メッセンジャーリボ核酸
dATP : デオキシアデノシン三リン酸
dTTP : デオキシチミジン三リン酸
dGTP : デオキシグアノシン三リン酸
dCTP : デオキシシチジン三リン酸
ATP : アデノシン三リン酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
SDS : ドデシル硫酸ナトリウム
EIA : エンザイムイムノアッセイ
Gly : グリシン
Ala : アラニン
Val : バリン
Leu : ロイシン
Ile : イソロイシン
Ser : セリン
Thr : スレオニン
Cys : システイン
Met : メチオニン
Glu : グルタミン酸
Asp : アスパラギン酸
Lys : リジン
Arg : アルギニン
His : ヒスチジン
Phe : フェニルアラニン
Tyr : チロシン
Trp : トリプトファン
Pro : プロリン
Asn : アスパラギン
Gln : グルタミン
pGlu : ピログルタミン酸
Me : メチル基
Et : エチル基
Bu : ブチル基
Ph : フェニル基
TC : チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

【0139】また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos : p-トルエンスルホニル
CHO : ホルミル
Bzl : ベンジル

C l ₂ B z l	: 2, 6-ジクロロベンジル
B o m	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
C l-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
B r-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
B o c	: t-ブトキシカルボニル
D N P	: ジニトロフェノール
T r t	: トリチル
B u m	: t-ブトキシメチル
F m o c	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
H O B t	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
H O O B t	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
H O N B	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド
D C C	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0140】本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕5'側にSal I認識配列が付加され、

また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【0141】後述の参考例1-6で得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (N I B H) に寄託番号FERMBP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所 (I F O) に寄託番号I F O 16254として寄託されている。

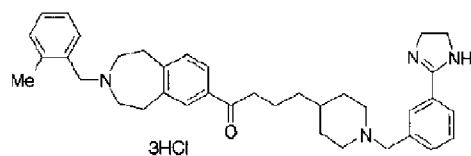
【0142】

【実施例】参考例1

自体公知の方法 (WO98/46590等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法) にしたがって、下記化合物を得た。

1) 4-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン 3塩酸塩

【化83】

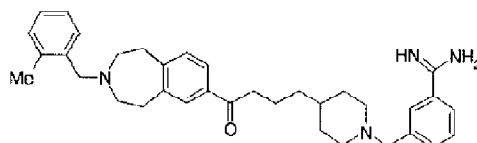


無色粉末。融点 183-185°C。

¹H NMR (CDCl₃, free base) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (9H, m), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.78 (4H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m)。

2) 3-[[4-[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

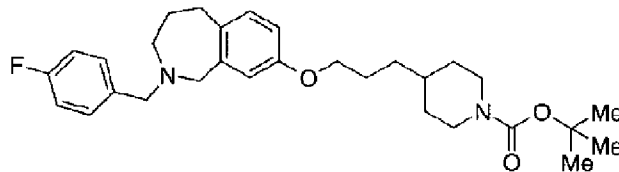
【化84】



無色結晶。融点 150-152°C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (9H, m), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.78 (4H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m)。

m), 1.60-1.82 (4H, m), 1.84-2.05 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.74-3.02 (8H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.40-7.80 (6H, m).
 元素分析値 $C_{35}H_{44}N_4O \cdot 3H_2O$ として



1) 4-フルオロベンジルクロリド (2.87ml) を、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.89g)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、2-[4-フルオロフェニル]メチル-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.52g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J=5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J=2.8, 8.2$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

2) 上記1) で得た2-[4-フルオロフェニル]メチル-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.32g) と48%臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を140°C で2時間攪拌した。室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH約10) とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、2-[4-フルオロフェニル]メチル-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.69g) を無色粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65-1.80 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.04 (2H, t-like, $J=5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.71 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

3) 上記2) で得た2-[4-フルオロフェニル]メチル-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.0g) と α -ブチル 4-(3-ヨードプロピル)-1-ピペリジンカルボキシレート (6.3g) のN,

計算値: C, 71.15; H, 8.53; N, 9.48.

実験値: C, 71.52; H, 8.19; N, 8.98.

【0143】参考例2

α -ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化85】

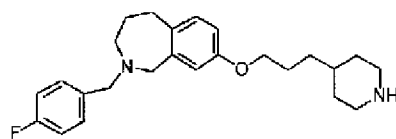
N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80°C で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.2g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.90 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, $J=5.4$ Hz), 3.48 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=8.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

【0144】参考例3

2-[4-フルオロフェニル]メチル-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化86】



参考例2で得た α -ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート (7.1g) の酢酸エチル溶液 (30ml) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.1g) をmp 88-89°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.30-1.50 (2H,

m), 1.60-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (1H, br), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

元素分析値 $C_{24}H_{33}FN_2O \cdot 0.5H_2O$ として

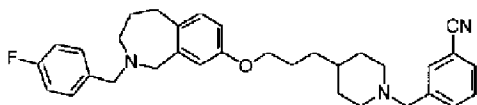
計算値: C, 74.04; H, 8.45; N, 6.91.

実験値: C, 73.82; H, 8.10; N, 6.74.

【0145】参考例4

8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化87】



参考例2で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (500mg) と炭酸カリウム (500mg) のアセトニトリル (25ml) 懸濁液に、 α -ブロモ- α -トルニトリル (198mg, 0.83mmol) を室温で滴下した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (356mg) を mp 97-98°C の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.45 (4H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, s).

元素分析値 $C_{33}H_{38}FN_3O$ として

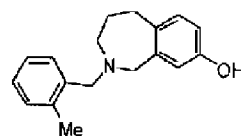
計算値: C, 77.46; H, 7.49; N, 8.21.

実験値: C, 77.30; H, 7.57; N, 8.21.

【0146】参考例5

8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化88】



1) α -ブロモ- α -キシレン (3.16ml) と8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.80g) を用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.78 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.41 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m).

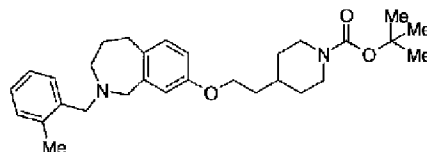
2) 上記1)で得た8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.37g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.75-1.85 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.03 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

【0147】参考例6

t-ブチル 4-[2-[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化89】



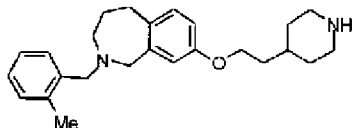
参考例5で得た、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.94g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (4.81g) を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05–1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60–1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60–2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00–4.20 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.30 (4H, m).

【0148】参考例7

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化90】



参考例6で得た t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (4.81g, 10.1 mmol) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.61g) を mp 74–75°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05–1.30 (2H, m), 1.50–1.95 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.50–2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00–3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09–7.32 (4H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ として

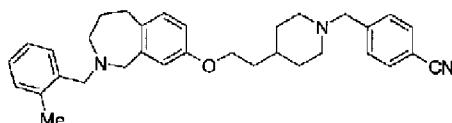
計算値: C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

実験値: C, 79.00; H, 9.15; N, 7.32.

【0149】参考例8

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化91】



参考例7で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル]-

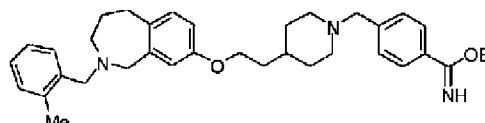
8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20–1.80 (9H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75–2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.30 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0150】参考例9

エチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジニル] メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート

【化92】



参考例8で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103–104°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20–1.85 (9H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.90–2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75–2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.30 (4H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

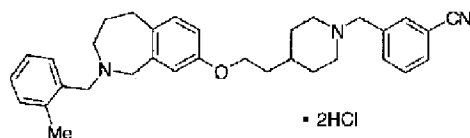
計算値: C, 76.61; H, 8.45; N, 7.29.

実験値: C, 76.72; H, 8.13; N, 7.61.

【0151】参考例10

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化93】



参考例7で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル]-

－8－[2－(4－ピペリジニル)エトキシ]－2，
3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-ベンズアゼピンを
用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題
化合物を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.90 (9H, m), 1.
90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m),
3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.81
(2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, J
 $= 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.00-7.7
0 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

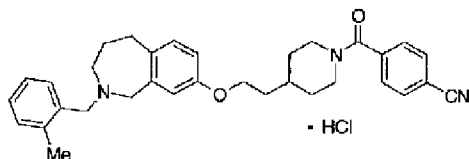
計算値: C, 67.80; H, 7.41; N, 7.19.

実験値: C, 67.95; H, 7.57; N, 7.20.

【0152】参考例11

2－[(2－メチルフェニル)メチル]－8－[2－
[1－(4－シアノベンゾイル)－4－ピペリジニル]
エトキシ]－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-
ベンズアゼピン 塩酸塩

【化94】



参考例7で得た2－[(2－メチルフェニル)メチル]
－8－[2－(4－ピペリジニル)エトキシ]－2，
3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-ベンズアゼピンを
用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題
化合物を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.
60-2.00 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br),
2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz),
3.49 (2H, s), 3.50-3.70 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.
96 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.54 (1
H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz),
7.00-7.30 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71
(2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

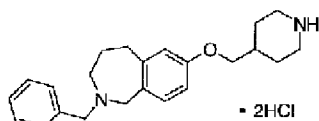
計算値: C, 71.66; H, 7.11; N, 7.60.

実験値: C, 71.39; H, 7.16; N, 7.61.

【0153】参考例12

2－(フェニルメチル)－7－[(4－ピペリジニル)
メトキシ]－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-
ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化95】



1) 7－メトキシ－2，3，4，5－テトラヒドロ－

1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操
作を行うことにより、t-ブチル 4－[[2－(フェ
ニルメチル)－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-
ベンズアゼピン－7-イル]オキシメチル]－1-ピ
ペリジニカルボキシレートにmp 103-104° Cの無色結
晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10-2.10 (7H, m), 1.47 (9H, s),
2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz),
3.51 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.81 (2H,
s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$
Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.$
2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値: C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値: C, 74.56; H, 8.40; N, 6.43.

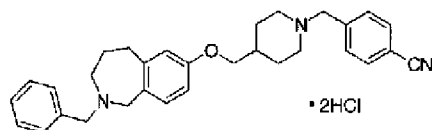
2) 上記1)で得た t-ブチル 4－[[2－(フェ
ニルメチル)－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-
ベンズアゼピン－7-イル]オキシメチル]－1-ピ
ペリジニカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末と
して得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.
65-2.00 (6H, m), 2.64 (2H, dt, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 2.
80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50 (2H, s),
3.76 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.59 (1H,
dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.
83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0154】参考例13

2－(フェニルメチル)－7－[[1－[(4－シアノ
フェニル)メチル]－4－ピペリジニル]メトキシ]－
2，3，4，5－テトラヒドロ－1H-2-ベンズアゼピ
ン 2塩酸塩

【化96】



参考例12で得た2－(フェニルメチル)－7－[(4-
ピペリジニル)メトキシ]－2，3，4，5－テトラ
ヒドロ－1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参
考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無
色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.
65-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H,
m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s),
3.54 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.80 (2H,
s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, J
 $= 2.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5
H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J =$

8.4 Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

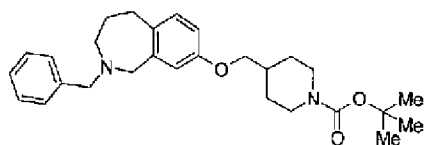
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

【0155】参考例14

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化97】



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例8と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 116-118°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-2.00 (5H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.82 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{28}H_{38}N_2O_3$ として

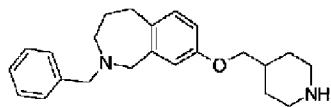
計算値: C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値: C, 74.44; H, 8.55; N, 6.10.

【0156】参考例15

2-(フェニルメチル)-8-[[4-(4-ピペリジニル)メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン]2塩酸塩

【化98】



参考例14で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 103-105°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.65 (2H, dt, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.72 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{23}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 62.58; H, 7.76;

N, 6.35.

実験値: C, 62.64; H, 8.03;

N, 6.07.

【0157】参考例16

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン2塩酸塩

【化99】



参考例15で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[4-(4-ピペリジニル)メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン]2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 105-107°Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.54 (4H, s), 3.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

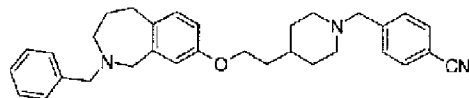
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

【0158】参考例17

2-(フェニルメチル)-8-[[2-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン]

【化100】



1) 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、t-ブチル 4-[[2-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートは無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.90 (9H, m), 1.46 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.94

(2H, t, J = 5.8Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.10-7.40 (5H, m).

2) 上記1) で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンをmp 43-44°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (1H, br), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.0Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

3) 上記2) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 83-85°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₃₂H₃₇N₃Oとして

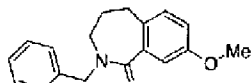
計算値: C, 80.13; H, 7.78; N, 8.76.

実験値: C, 79.93; H, 7.95; N, 8.91.

【0159】参考例18

8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化101】



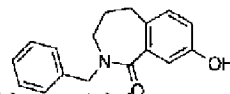
8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (2H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

【0160】参考例19

8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン
【化102】



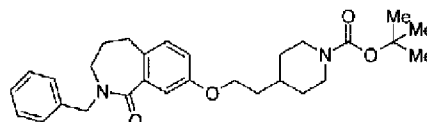
参考例18で得た8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 153-155°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (2H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.80 (2H, s), 6.90 (1H, ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 3.21 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0161】参考例20

t-ブチル 4-[2-[[1-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化103】



参考例19で得た8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 111-112°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.50-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00-4.20 (4H, m), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

元素分析値 C₂₉H₃₈N₂O₄として

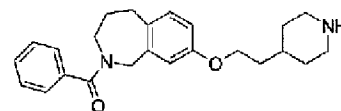
計算値: C, 72.77; H, 8.00; N, 5.85.

実験値: C, 72.71; H, 8.09; N, 5.84.

【0162】参考例21

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化104】



参考例20で得たt-ブチル 4-[2-[[1-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表

題化合物をmp82-83° Cの無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.85 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として

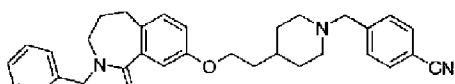
計算値: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40.

実験値: C, 76.11; H, 8.04; N, 7.40.

【0163】参考例22

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化105】



参考例21で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 134-136° Cの無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (2H, s), 4.03 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ として

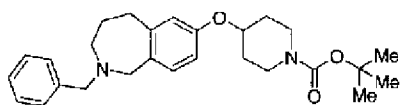
計算値: C, 77.86; H, 7.15; N, 8.51.

実験値: C, 77.64; H, 7.29; N, 8.46.

【0164】参考例23

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]-1-ピペリジニルカルボキシレート

【化106】



7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 99-100° Cの無色結晶として得た。

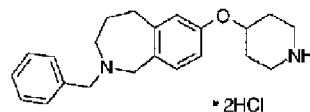
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.60-2.00 (6H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.60-3.85 (2H,

m), 3.80 (2H, s), 4.44 (1H, tt, $J = 6.8, 3.4$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0165】参考例24

2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化107】



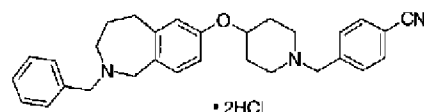
参考例23で得たt-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]-1-ピペリジニルカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.55-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.75 (2H, ddd, $J = 12.6, 9.4, 3.0$ Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.34 (1H, tt, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0166】参考例25

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化108】



参考例24で得た2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.65-2.05 (7H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 11.5, 8.4, 3.2$ Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.31 (1H, tt, $J = 7.2, 3.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

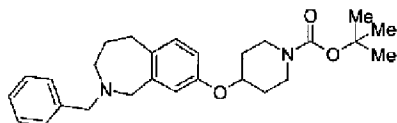
計算値：C, 66.41; H, 6.87; N, 7.75.

実験値：C, 66.28; H, 6.98; N, 7.53.

【0167】参考例26

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化109】



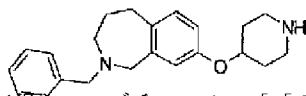
8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, m), 1.50-2.00 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0168】参考例27

2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化110】



参考例26で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 78-80°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50-1.80 (5H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, ddd, $J = 12.6, 9.6, 3.0$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.25 (1H, tt, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ として

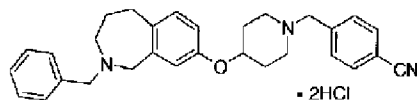
計算値：C, 78.53; H, 8.39; N, 8.33.

実験値：C, 77.93; H, 8.20; N, 8.42.

【0169】参考例28

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化111】



参考例27で得た 2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-2.10 (6H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

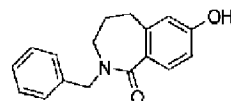
計算値：C, 65.33; H, 6.94; N, 7.62.

実験値：C, 65.39; H, 6.97; N, 7.39.

【0170】参考例29

7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化112】



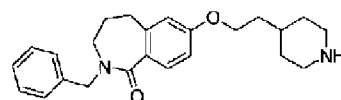
7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の1)および参考例2の2)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 168-170°C の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.85 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0171】参考例30

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化113】



参考例29で得た 7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の3)および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油

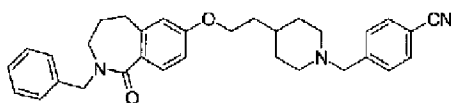
状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-2.00 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0172】参考例31

7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化114】



参考例30で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 111-113°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.20-7.50 (7H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ として

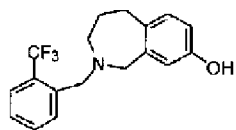
計算値: C, 77.86; H, 7.15; N, 8.81.

実験値: C, 77.72; H, 7.04; N, 8.54.

【0173】参考例32

8-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化115】



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて参考例5の1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 3.74 (5H, s), 3.77 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.68 (1H, dd,

$J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

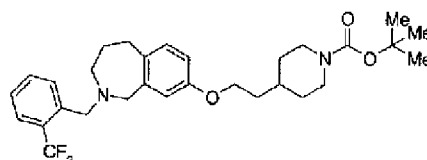
2) 上記1)で得た8-メトキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例5の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 205-207°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.25-4.70 (4H, m), 6.58 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.30-9.80 (1H, br.).

【0174】参考例33

t-ブチル 4-[2-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化116】



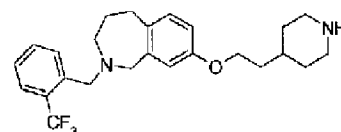
参考例32で得た、8-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0175】参考例34

2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化117】



参考例33で得たt-ブチル 4-[2-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,

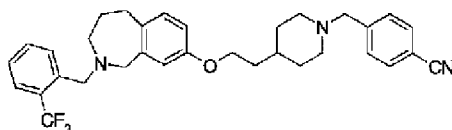
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0176】参考例35

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化118】



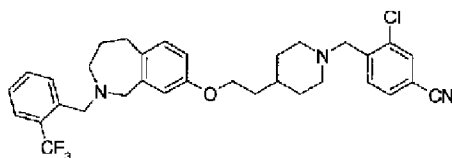
参考例34で得た2-[[2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-8-[2- (4-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.65 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0177】参考例36

8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化119】



参考例34で得た2-[[2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-8-[2- (4-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行

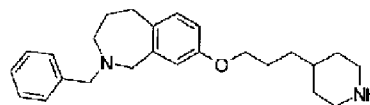
うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.45-7.65 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0178】参考例37

2- (フェニルメチル) -8-[3- (4-ピペリジニル) プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化120】



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、 t -ブチル 4-[3-[[2- (フェニルメチル) -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートは無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.45 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

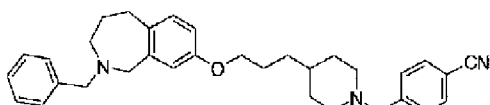
2) 上記1) で得た t -ブチル 4-[3-[[2- (フェニルメチル) -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.50 (4H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.60 (2H, dt, $J = 12.0, 2.2$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

【0179】参考例38

8-[3-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2- (フェニルメチル) -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化121】



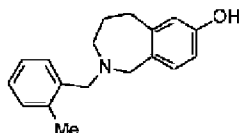
参考例 37 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.55 (5H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0180】参考例 39

7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化122】



1) α -ブプロメ- α -キシレン (3.97ml, 29.6mmol) を、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 28.2mmol)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキササン-酢酸エチル = 4:1) により精製して、7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.35 (4H, m).

2) 上記1) で得た 7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g, 23.8mmol) と 48% 臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を 140°C で 2 時間攪拌

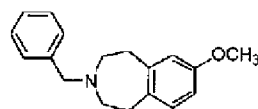
した。室温まで冷却後、氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH 約 10) とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物 (5.69g) が mp 148-149°C の無色結晶として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.83 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0181】参考例 40

7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化123】



1) 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0g, 47.5mmol) のエタノール溶液 (200ml) を、5% Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3g) を、mp 162-163°C の無色針状晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.06 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) 上記1) で得た 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5g, 18.5mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4g, 36.8mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を4時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水 (2.8ml)、次いで 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (2.24ml) を滴下した。室温で 14 時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (3.0g) の粗生成物を粘稠な油状物として得た。

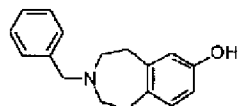
3) 上記2) で得た 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.0g) を用いて、参考例 1 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.05g) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.55-2.68 (4H, m), 2.81-2.91 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58

- 6.68 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0182】参考例41

7-ヒドロキシ-3-[(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
【化124】



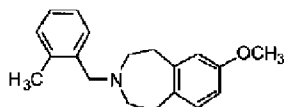
参考例40で得た7-メトキシ-3-[(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.7 g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.6 g) をmp 134-137℃の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.75 - 2.92 (4H, m), ca. 3.2 (1H, br, OH), 3.65 (2H, s), 6.49 - 6.60 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0183】参考例42

7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化125】



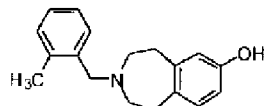
参考例40で得た7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.5 g) を用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.8 g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.77 - 2.89 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.67 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 - 7.37 (4H, m).

【0184】参考例43

7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化126】



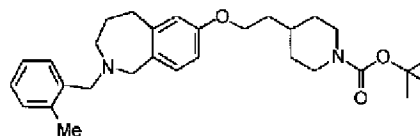
参考例42で得た7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.85 g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.7 g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.72 - 2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), ca. 3.7 (1H, br, OH), 6.48 - 6.58 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0185】参考例44

t-ブチル 4-[2-[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジんカルボキシレート

【化127】



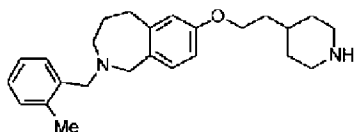
参考例39で得た7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 18.7mmol) と t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジんカルボキシレート (6.34g, 18.7mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0 g) を加え、80℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.46g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 - 1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60 - 2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00 - 4.20 (2H, m), 6.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 - 7.30 (4H, m).

【0186】参考例45

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化128】



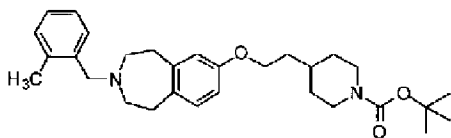
参考例 4 4 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (7.46g, 15.6mmol) の酢酸エチル溶液 (30ml) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残査を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.20g) を無色油状物として得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.05 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0187】参考例 4 6

t-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化129】



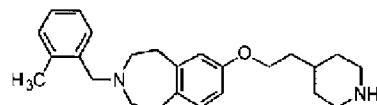
参考例 4 3 で得た 7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.23g) を用いて、参考例 2 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.29g) を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 - 1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55 - 1.79 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 - 2.89 (10H, m), 3.54 (2H, s), 3.92 - 4.17 (4H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0188】参考例 4 7

3-[(2-メチルフェニル) メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化130】



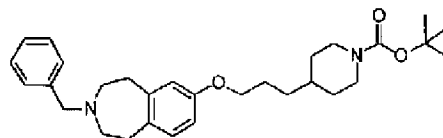
参考例 4 6 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.23g) を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.185g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 - 1.33 (2H, m), 1.60 - 1.83 (3H, m), 1.92 - 2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 - 2.77 (7H, m), 2.78 - 2.90 (4H, m), 3.02 - 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.57 - 6.69 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.37 (1H, m).

【0189】参考例 4 8

t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化131】



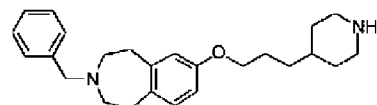
参考例 4 1 で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11g) を用いて、参考例 2 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.17g) を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 - 1.23 (2H, m), 1.30 - 1.48 (12H, m), 1.58 - 1.86 (4H, m), 2.54 - 2.77 (6H, m), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.98 - 4.16 (2H, m), 6.57 - 6.66 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0190】参考例 4 9

3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ピペリジニル) プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化132】



参考例 4 8 で得た t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

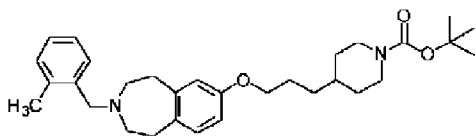
1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] —1-ピペリジンカルボキシレート (0.15 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.11 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.49 (5H, m), 1.63 - 1.99 (5H, m), 2.49 - 2.69 (6H, m), 2.78 - 2.93 (4H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.40 (5H, m).

【0191】参考例50

t-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] —2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] —1-ピペリジンカルボキシレート

【化133】



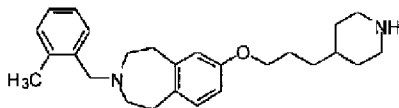
参考例43で得た7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.15 g) を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 - 1.22 (2H, m), 1.29 - 1.50 (12H, m), 1.53 - 1.87 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.90 (10H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.17 (2H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.24 - 7.36 (1H, m).

【0192】参考例51

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化134】



参考例50で得たt-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] —2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] —1-ピペリジンカルボキシレート

(0.14 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.105 g) を油状物として得た。

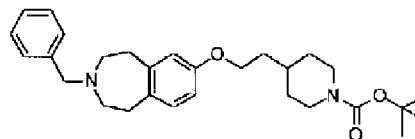
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 2.03 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.42 - 2.89 (10H, m), 3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t,

J = 6.4 Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

【0193】参考例52

t-ブチル 4- [2- [[3- (フェニルメチル) —2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] —1-ピペリジンカルボキシレート

【化135】



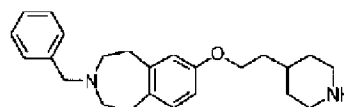
参考例41で得た7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.25 g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.36 g) を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0194】参考例53

3- (フェニルメチル) -7- [2- (4-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化136】



参考例52で得たt-ブチル 4- [2- [[3- (フェニルメチル) —2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] —1-ピペリジンカルボキシレート (0.34 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.265 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.38 (5H, m).

【0195】参考例54

2, 2, 2-トリフルオロ-1- (7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル) -1-エタノン

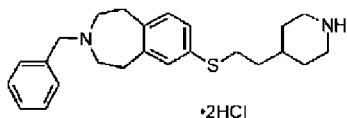
【化137】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0199】参考例58

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジン)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化141】



参考例57で得たt-ブチル 4-[2-[3-フェニルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.52g, 3.16mmol) のエタノール溶液 (30ml) に4規定塩化水素 (酢酸エチル溶液、30ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残査を炭酸カリウム水でアルカリ性にし、ついで水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.21g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.62 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (240mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (240mg) をmp 246°C (dec.) の無色結晶として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

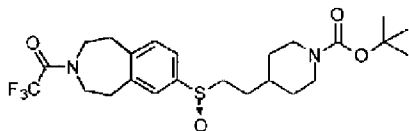
計算値: C, 62.32; H, 7.63; N, 6.06.

実験値: C, 62.83; H, 7.65; N, 6.44.

【0200】参考例59

t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化142】



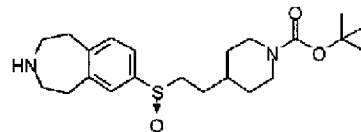
m-クロロ過安息香酸 (683mg, 3.95mmol) を、参考例55で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のクロロホルム (30ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:4) により精製して、表題化合物 (1.71g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.45 (3H, m).

【0201】参考例60

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化143】



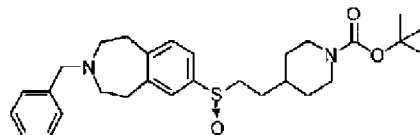
参考例59で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.38mmol) を用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.00-2.10 (1H, br), 2.55-3.10 (12H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

【0202】参考例61

t-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化144】



参考例60で得たt-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.69mmol)、および臭化ベンジル (0.483ml, 4.06mmol) を用いて、参考例22と同様

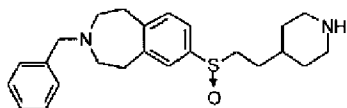
の操作を行うことにより、表題化合物 (1.39g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.85 (8H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

【0203】参考例62

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジン)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化145】



参考例61で得た α -ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.39g, 2.77mmol) を用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.03g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (200mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (224mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

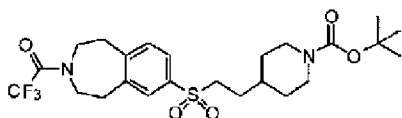
計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75.

実験値: C, 59.05; H, 7.46; N, 5.34.

【0204】参考例63

α -ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化146】



m-クロロ過安息香酸 (1.24g, 7.18mmol) を、参考例55で得た α -ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.40g, 2.88mmol) のクロロホルム (10ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸

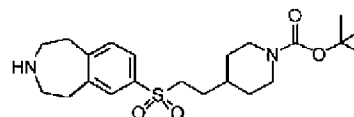
ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (1.49g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.2, 5.6 \text{ Hz}$), 7.65-7.75 (2H, m).

【0205】参考例64

α -ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化147】



参考例63で得た α -ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.53g, 2.95mmol) を用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.25g) をmp 102-103°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.15 (10H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

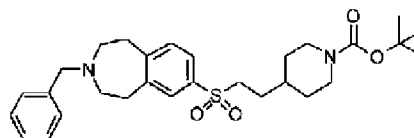
計算値: C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.

実験値: C, 62.63; H, 8.18; N, 6.45.

【0206】参考例65

α -ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化148】



参考例64で得た α -ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7

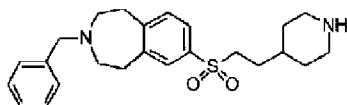
－イル) スルホニル] エチル] －1－ピペリジンカルボキシレート (1.43g, 3.38mmol) および臭化ベンジル (0.443ml, 3.72mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.35g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.75 (6H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

【0207】参考例66

3－(フェニルメチル)－7－[[2－(4－ピペリジニル)エチル]スルホニル]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－3－ベンズアゼピン

【化149】



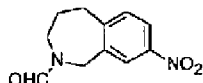
参考例65で得たt-ブチル 4－[[2－[[3－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－3－ベンズアゼピン－7－イル]スルホニル]エチル]－1－ピペリジンカルボキシレート (1.35g, 2.63mmol) を用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.35-2.00 (6H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 2.90-3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

【0208】参考例67

8－ニトロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－2－ベンズアゼピン－2－カルボアルデヒド

【化150】



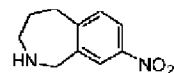
1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－2－ベンズアゼピン－2－カルボアルデヒド (10.0g, 57.1mmol) の濃硫酸 (100ml) 溶液に、硝酸カリウム (6.4g, 63.3mmol) を0℃にて少量ずつ加え、3時間攪拌した。反応混合物を氷－炭酸水素ナトリウムに加え、水層をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物の粗生成物 (7.36g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.71 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00-8.10 (2H, m), 8.23 (1H, s).

【0209】参考例68

8－ニトロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン

【化151】



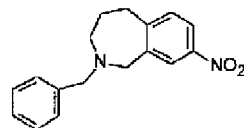
参考例67で得た8－ニトロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2H－2－ベンズアゼピン－2－カルボアルデヒド (3.00g, 13.6mmol) のメタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (70ml) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残査を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物の粗生成物 (2.22g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50-1.90 (3H, m), 3.04 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.24 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.02 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.95-8.05 (2H, m).

【0210】参考例69

8－ニトロ－2－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン

【化152】



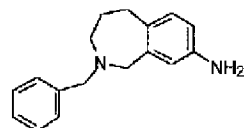
参考例68で得た、8－ニトロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピンの粗生成物 (2.22g, 11.5mmol) および臭化ベンジル (1.51ml, 13.9mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (520mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70-1.90 (2H, m), 3.02 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz).

【0211】参考例70

8－アミノ－2－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン

【化153】



参考例69で得た8－ニトロ－2－(フェニルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベンズアゼピン (200mg, 0.79mmol) の酢酸 (10ml) 溶液に亜鉛

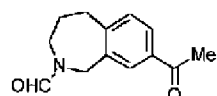
末 (3g, 47mmol) を加え、30 分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (138mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.20-3.60 (2H, br), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m)。

【0212】参考例 71

8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化154】



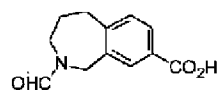
1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) および塩化アセチル (2.23ml, 31.4mmol) のジクロロエタン (25ml) 溶液に、塩化アルミニウム (13.3g, 99.7mmol) を室温で少量ずつ加え、12 時間攪拌した。反応混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (3.04g) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.68 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 4.61 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, s)。

【0213】参考例 72

2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化155】



参考例 71 で得た 8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) の 1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (4.8g / 70ml) を加えた。次に、臭素 (2.14ml, 41.6mmol) を -15°C で滴下し、 0°C で 30 分間攪拌した。アセトン (5ml) を加え 10 分間攪拌した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 5 規定塩酸にて酸性とし、析出した固体

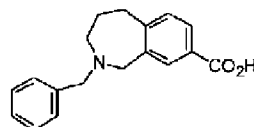
を濾過し、次いで水、エチルエーテルで順次洗浄後、風乾することにより、表題化合物 (1.95g) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.69 (2H \times 3/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.85 (2H \times 2/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.53 (2H \times 2/5, s), 4.63 (2H \times 3/5, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.85-8.20 (3H, m)。

【0214】参考例 73

2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化156】



1) 参考例 72 で得た 2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (1.90g, 8.67mmol) に濃塩酸 (100ml) を加え、 80°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮することにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸塩酸塩 (1.81g) を無色固体として得た。

2) 上記 1) で得た、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 塩酸塩 (1.50g, 6.59mmol) および臭化ベンジル (0.823ml, 6.92mmol) を用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.24g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.20-7.90 (13H, m)。

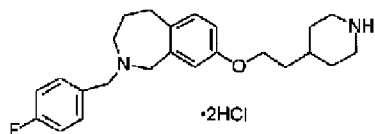
3) 上記 2) で得た 2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.23g, 3.31mmol) のエタノール (50ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、1 時間加熱還流した。エタノールを減圧下濃縮した後、残渣を 2 規定塩酸を用いて pH 約 5 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (804mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-2.10 (2H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.10-8.10 (8H, m)。

【0215】参考例 74

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化157】



参考例2の2)で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2の3)および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

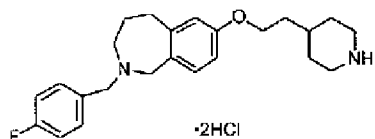
元素分析値 C₂₄H₃₁FN₂O · 2HCl · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 62.07; H, 7.38; N, 6.03.

実験値: C, 61.99; H, 7.70; N, 5.78.

【0216】参考例75

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化158】



4-フルオロベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.05 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

元素分析値 C₂₄H₃₁FN₂O · 2HCl · 1.5H₂Oとして

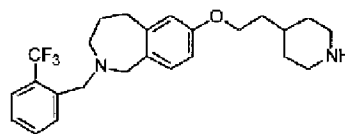
計算値: C, 59.75; H, 7.52; N, 5.81.

実験値: C, 59.82; H, 7.57; N, 5.32.

【0217】参考例76

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,

3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化159】



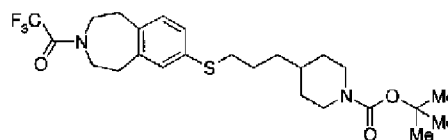
2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.50-3.20 (10H, m), 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0218】参考例77

t-ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化160】



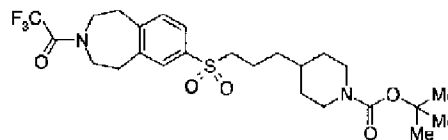
参考例54で得た2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノールを用いて、参考例55と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 104-105°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.75 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, s).

【0219】参考例78

t-ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化161】



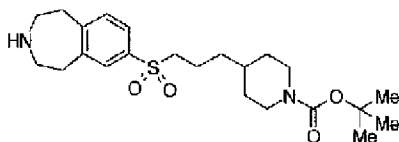
参考例 77 で得た t-ブチル 4- [3- [[3- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 63 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m).

【0220】参考例 79

t-ブチル 4- [3- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化162】



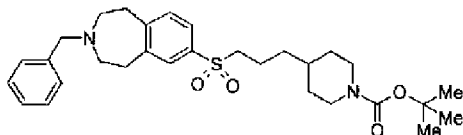
参考例 78 で得た t-ブチル 4- [3- [[3- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.44 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, br), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.10 (10H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0221】参考例 80

t-ブチル 4- [3- [[3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化163】



参考例 79 で得た t-ブチル 4- [3- [[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

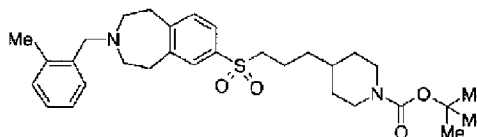
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95

-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0222】参考例 81

t-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化164】



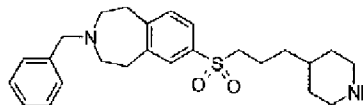
参考例 79 で得た t-ブチル 4- [3- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-2.00 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0223】参考例 82

3- (フェニルメチル) -7- [[3- (4-ピペリジニル) プロピル] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化165】



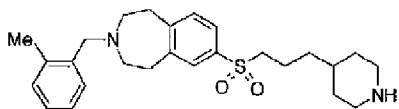
参考例 80 で得た t-ブチル 4- [3- [[3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.10-2.70 (1H, br), 2.53 (2H, dt, $J = 12.2$, 2.6 Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0224】参考例 83

3- [(2-メチルフェニル) メチル] -7- [[3- (4-ピペリジニル) プロピル] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化166】



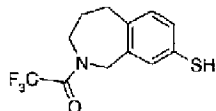
参考例 81 で得た t-ブチル 4-[3-[3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 1.90-2.05 (1H, br), 2.39 (3H, s), 2.45-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.54 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0225】参考例 84

2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -1-エタノン

【化167】



2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホニルクロリドを用いて、参考例 54 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 94-95°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (1H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.61 and 4.68 (2H, s and s), 7.15-7.45 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}$ として

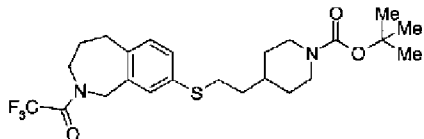
計算値: C, 52.35; H, 4.39; N, 5.09.

実験値: C, 53.10; H, 4.47; N, 4.50.

【0226】参考例 85

t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化168】



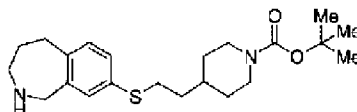
参考例 84 で得た 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -1-エタノンを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.75 (9H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m).

【0227】参考例 86

t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化169】



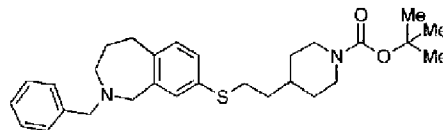
参考例 85 で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.40-1.80 (19H, m), 2.30-2.45 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.90 (1H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m).

【0228】参考例 87

t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化170】



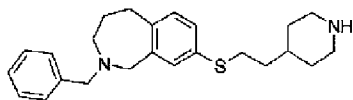
参考例 86 で得た t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.95 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0229】参考例88

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化171】



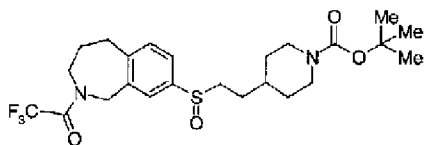
参考例87で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.80 (8H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0230】参考例89

t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化172】



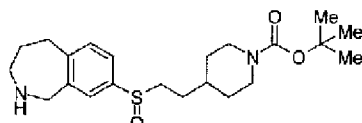
参考例85で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートを用いて、参考例59と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.55-4.80 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m).

【0231】参考例90

t-ブチル 4-[2-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化173】



参考例89で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリ

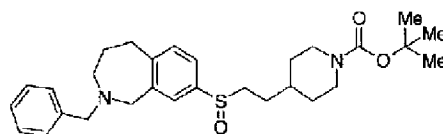
リフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (8H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.23 (2H, t-like, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.95-4.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m).

【0232】参考例91

t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化174】



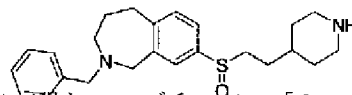
参考例90で得た t-ブチル 4-[2-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートを用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.12 (2H, t-like, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.20-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6, 1.8\text{Hz}$).

【0233】参考例92

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化175】



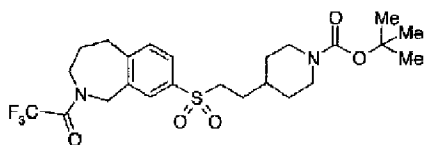
参考例91で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45-2.10 (8H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0234】参考例93

t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化176】



参考例85で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートをを用いて、参考例63と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 129-131°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.67 and 4.76 (2H, s and s), 7.38 (1H, d, $J = 7.38\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として

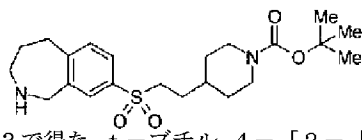
計算値: C, 55.58; H, 6.41; N, 5.40.

実験値: C, 55.52; H, 6.31; N, 5.48.

【0235】参考例94

t-ブチル 4-[2-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化177】



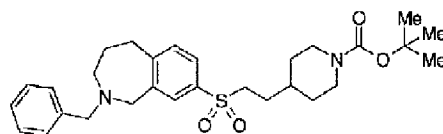
参考例93で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートをを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.95 (8H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.24 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.95-4.15 (2H, m), 4.00 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.60-7.75 (2H, m).

【0236】参考例95

t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化178】



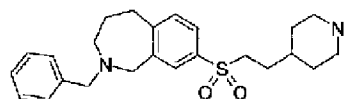
参考例94で得た t-ブチル 4-[2-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートをを用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (7H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$).

【0237】参考例96

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化179】



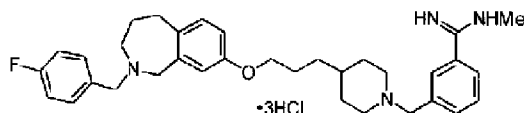
参考例95で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジincarボキシレートをを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 83-85°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.90 (12H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.90-3.20 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m).

【0238】参考例97

N-メチル 3-[[4-[3-[[2-(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化180】



1) 参考例4で得た8-[3-[1-[3-(シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ

1H-2-ベンズアゼピン (1.8g) と9.8規定塩酸(エタノール溶液、80ml)の混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、エチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (2.18g) を無色油状物として得た。

2) 上記1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (500mg) と40% メチルアミン (メタノール溶液、10ml) のメタノール溶液 (10ml) を、ステンレス耐圧管内で、120℃で30分間加熱した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチル-1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩基性の活性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール- NH_4OH = 1:1:0.03) により精製し、表題化合物のフリー塩基体を得た。本フリー塩基体のエタノール溶液を3当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (512mg) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.60-6.20 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

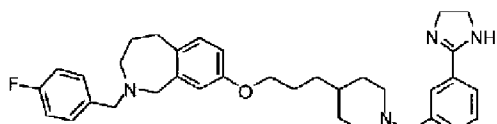
計算値: C, 59.34; H, 7.32; N, 8.14.

実験値: C, 59.27; H, 7.74; N, 8.41.

【0239】参考例98

8-[3-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化181】



参考例97の1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボ

キシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例97の2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 119-121℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.95 (6H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.74 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O}$ として

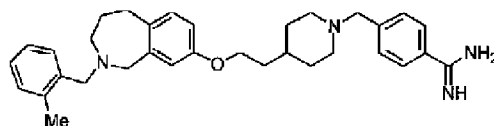
計算値: C, 75.78; H, 7.81; N, 10.10.

実験値: C, 75.33; H, 7.59; N, 10.05.

【0240】参考例99

4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化182】



参考例9で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとアンモニア (エタノール溶液) を用いて、参考例97の2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 107-108℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-4.40 (3H, br), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.26; H, 8.34; N, 10.78.

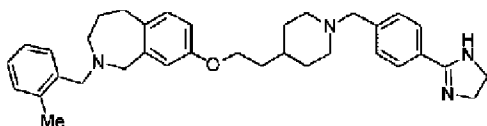
実験値: C, 76.39; H, 8.13; N, 10.80.

【0241】参考例100

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化183】



参考例9で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例97の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp150-151℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}$ として

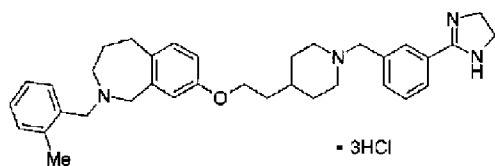
計算値: C, 78.32; H, 8.26; N, 10.44.

実験値: C, 78.30; H, 8.12; N, 10.45.

【0242】参考例101

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化184】



参考例10で得た2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (4H, s), 3.60-4.00 (1H, br), 3.76 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

7.10-7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.73 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

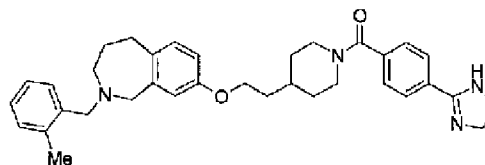
計算値: C, 62.45; H, 7.49; N, 8.32.

実験値: C, 62.25; H, 7.65; N, 7.76.

【0243】参考例102

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) ベンゾイル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化185】



参考例11で得た2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 145-146°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.60-4.00 (5H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2$ として

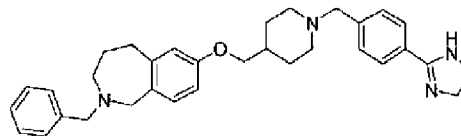
計算値: C, 76.33; H, 7.69; N, 10.17.

実験値: C, 75.97; H, 7.25; N, 10.03.

【0244】参考例103

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化186】



参考例13で得た2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 152-154 °Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30-1.95 (8H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.83 (6H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$ として

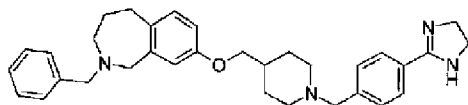
計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.42; H, 7.93; N, 10.93.

【0245】参考例104

2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化187】



参考例16で得た2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 137-139 °Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25-1.50 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.40-4.20 (4H, br), 3.53 (4H, s), 3.73 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$ として

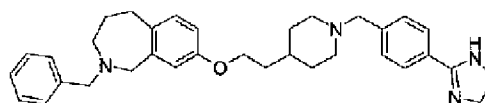
計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.87; H, 7.91; N, 10.85.

【0246】参考例105

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化188】



参考例17で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 151-153 °Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-2.10 (12H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}$ として

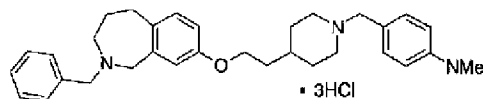
計算値: C, 78.12; H, 8.10; N, 10.72.

実験値: C, 77.64; H, 8.02; N, 10.49.

【0247】参考例106

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(ジメチルアミノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン3塩酸塩

【化189】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.60-6.75 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.35 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl}$ として

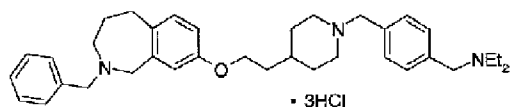
計算値: C, 62.50; H, 7.79; N, 6.63.

実験値: C, 62.20; H, 7.97; N, 6.34.

【0248】参考例107

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン3塩酸塩

【化190】



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.04 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20-1.80 (8H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.51 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.3$, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

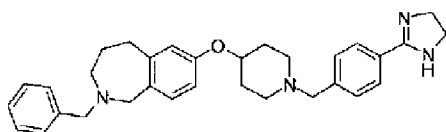
計算値: C, 64.81; H, 8.16; N, 6.30.

実験値: C, 64.44; H, 8.48; N, 6.36.

【0249】参考例108

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化191】



参考例25で得た2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 122-124°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65-2.05 (6H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.65-2.90 (5H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-3.95 (4H, br), 3.79 (2H, s), 4.29 (1H, tt, $J = 7.4$, 3.6 Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.31; H, 7.80; N, 11.12.

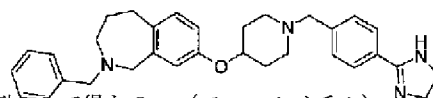
実験値: C, 76.75; H, 7.71; N, 11.17.

【0250】参考例109

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]

-4-ピペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化192】



参考例28で得た2-(フェニルメチル)-8-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 131-133°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65-2.00 (7H, m), 2.27 (2H, ddd, $J = 11.5$, 8.3, 3.2 Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.81 (2H, s), 4.21 (1H, tt, $J = 7.6$, 3.6 Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$ として

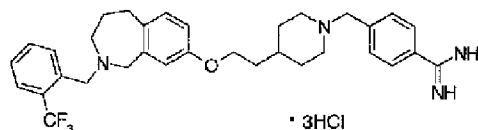
計算値: C, 77.70; H, 7.74; N, 11.33.

実験値: C, 77.29; H, 7.66; N, 11.33.

【0251】参考例110

3-[[4-[[2-[[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化193】



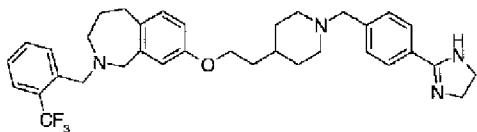
参考例35で得た8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.05 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.00-4.70 (3H, br.), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25-7.65 (7H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0252】参考例111

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)

リル) フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化194】



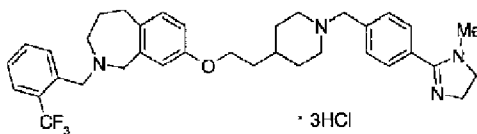
参考例35で得た8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 114-117° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (10H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.03 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (6H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.40 (4H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0253】参考例112

8-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化195】



参考例35で得た8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 114-117° Cの無色結晶として得た。

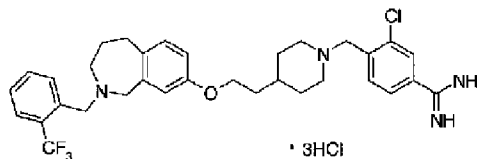
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-2.00 (9H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.45-3.65 (5H, m), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 4.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.55 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0254】参考例113

3-クロロ-4-[[4-[2-[[2-[[2-(トリフルオ

ロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化196】



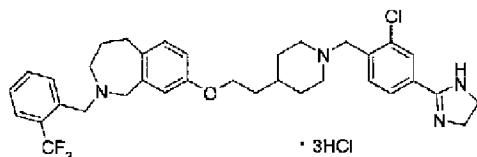
参考例36で得た8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.80-4.80 (3H, br.), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.65 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0255】参考例114

8-[2-[1-[[2-クロロ-4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化197】



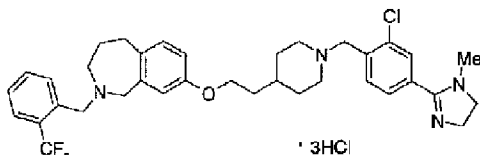
参考例36で得た8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 209-211° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.40 (1H, br.), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (6H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0256】参考例115

8-[2-[1-[2-クロロ-4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化198】



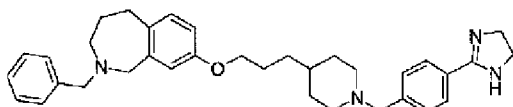
参考例36で得た8-[2-[1-[2-クロロ-4-シアノフェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.65 (6H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0257】参考例116

8-[3-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化199】



参考例38の8-[3-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 131-134°Cの無色結晶として得た。

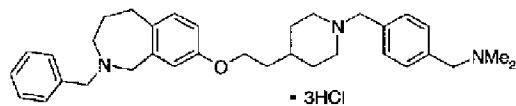
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.45 (4H, m), 1.60-2.00 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz)

z), 3.40-4.20 (4H, br.), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.60-4.90 (1H, br.), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d, $J = 6.6$ Hz).

【0258】参考例117

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化200】



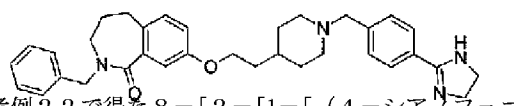
8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

【0259】実施例1

8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化201】



参考例22で得た8-[2-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 86-89°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.00-2.80 (1H, br), 2.66 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.17 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.40 (8H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

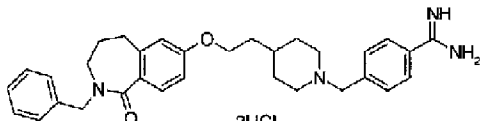
計算値: C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

実験値：C, 74.87; H, 7.77; N, 10.44.

【0260】実施例2

4-[[4-[2-[[1-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化202】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.85 (11H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.50 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 5.00-5.40 (3H, br), 6.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

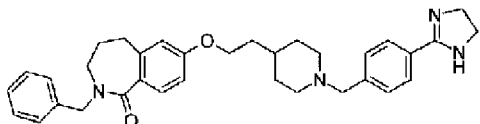
元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として
計算値：C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18.

実験値：C, 63.27; H, 7.20; N, 9.21.

【0261】実施例3

7-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化203】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の

製剤例1

(1) 参考例1の(1)で得られた化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg

計

120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用い

操作を行うことにより、表題化合物をmp 135-136°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (10H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

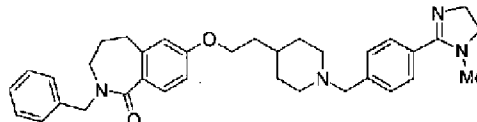
計算値：C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

実験値：C, 75.35; H, 7.59; N, 10.27.

【0262】実施例4

7-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化204】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 139-141°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 75.10; H, 7.74; N, 10.01.

実験値：C, 75.36; H, 7.70; N, 9.76.

【0263】

で打錠することにより、錠剤が得られる。

製剤例 2

(1) 参考例 9 9 で得られた化合物	5 0 m g
(2) ラクトース	3 4 m g
(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 m g
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 m g
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 m g
計	1 2 0 m g

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

製剤例 3

(1) 実施例 1 で得られた化合物	5 0 m g
(2) ラクトース	3 4 m g
(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 m g
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 m g
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 m g
計	1 2 0 m g

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0 2 6 4】参考例 1-1 ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A) ⁺RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5' 側に制限酵素Sal I の認識する塩基配列が付加され、また3' 側に制限酵素Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサマーサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0 2 6 5】参考例 1-2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 1-1 で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収したDN

AをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン) に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 miniprep (キアゲン社) を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質 (配列番号: 3) をコードするcDNA配列 (Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 4)。

【0 2 6 6】参考例 1-3 ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側にSal I認識配列が付加し、また3' 側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロ

ホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載のpAKKO1. 11Hと同一のベクタープラスミド) に加え、T4ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。pAKKO- SLC-1で形質転換した*E. coli* DH5 (トローヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0267】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択 参考例1-3で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 \times 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0267】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択 参考例1-3で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 \times 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0268】参考例1-5 ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離 ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSCRIPTM cDNA Library; GIBCOBRL社) を、GenetrappTM cDNA positive selection system (GIBCOBRL社) のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ I IIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。Kolakowski Jr. ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号: 6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当) の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidy

l Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 μ gを95°Cで1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37°Cで1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社) を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr. らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号: 7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【0269】参考例1-6 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例1-5で得られたプラスミドをELECTROMAXTM DH10 BTM Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体*E. coli* DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep 8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、Dye Deoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号: 8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号: 9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体*Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8をI F OおよびN I B Hに寄託した。

【0270】参考例1-7 ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10および11の合成DNAプライマーと配列番号: 12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側

に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返す、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返す、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0271】参考例1-8 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-7で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トローヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1(S)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1(L)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13

の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0272】参考例1-9 ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例1-8で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKK0-111H（Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)を構築した。pAKK0-hSLC-1(S)およびpAKK0-hSLC-1(L)で形質転換した*E. coli* DH5 α （トローヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit（アマシヤムファルマシアバイオテック社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 $\times 10^5$ または1 $\times 10^6$ 個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0273】参考例1-10 ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択
参考例1-9で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシヤムファルマシアバイオテック社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 $\times 10^4$ 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号：16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7ク

ローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【0274】実験例1 被験化合物のGTP γ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定
参考例1-10で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例1-4で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞 (1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100mM NaCl、1mM GDP (グアノシン5'-二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注後 -80° Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171 μ lを分注した後、DMSO溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物

[SEQUENCE LISTING]

<110>; Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120>; Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130>; B00022

<160>; 16

<210>; 1

<211>; 32

<212>; DNA

<213>; Artificial Sequence

<220>;

<223>;

<400>; 1

GTGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210>; 2

<211>; 32

<212>; DNA

<213>; Artificial Sequence

<220>;

<223>;

<400>; 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210>; 3

<211>; 353

溶液 2 ml、および[³⁵S]-Guanosine5'-(γ -thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20mg/ml、[³⁵S]-Guanosine5'-(γ -thio) triphosphate終濃度: 0.33nM)。この反応液を25°Cで1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。結合阻害率(%)=(化合物とMCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)/(MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)×100として、結合阻害率(%)から化合物のIC₅₀値を算出した。

【0275】結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: μ M)
参考例1の1)	3
参考例99	0.3
実施例1	0.3

【0276】化合物(1)またはその塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0277】

【配列表】

```

<;212>; PRT
<;213>; Rat
<;400>; 3
Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
1          5          10          15
Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
          20          25          30
Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
          35          40          45
Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
          50          55          60
Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65          70          75          80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
          85          90          95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
          100          105          110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
          115          120          125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
          130          135          140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145          150          155          160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
          165          170          175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
          180          185          190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
          195          200          205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
          210          215          220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225          230          235          240
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
          245          250          255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
          260          265          270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
          275          280          285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
          290          295          300
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
305          310          315          320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
          325          330          335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
          340          345          350
Thr
<;210>; 4
<;211>; 1074

```

<;212>; DNA
 <;213>; Rat
 <;400>; 4

GTGCACATGG	ATCTGCAAAC	CTCGTTGCTG	TCCACTGGCC	CCAATGCCAG	CAACATCTCC	60
GATGGCCAGG	ATAATCTCAC	ATTGCCGGGG	TCACCTCCTC	GCACAGGGAG	TGTCTCCTAC	120
ATCAACATCA	TTATGCCTTC	CGTGTTTGGT	ACCATCTGTC	TCCTGGGCAT	CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA	TCTTTGCTGT	GGTGAAGAAG	TCCAAGCTAC	ACTGGTGCAG	CAACGTCCCC	240
GACATCTTCA	TCATCAACCT	CTCTGTGGTG	GATCTGCTCT	TCCTGCTGGG	CATGCCTTTC	300
ATGATCCACC	AGCTCATGGG	GAACGGCGTC	TGGCACTTTG	GGGAAACCAT	GTGCACCCTC	360
ATCAGACCCA	TGGACGCCAA	CAGTCAGTTC	ACTAGCACCT	ACATCCTGAC	TGCCATGACC	420
ATTGACCGCT	ACTTGGCCAC	CGTCCACCCC	ATCTCCTCCA	CCAAGTTCCG	GAAGCCCTCC	480
ATGGCCACCC	TGGTGATCTG	CCTCCTGTGG	GCGCTCTCCT	TCATCAGTAT	CACCCCTGTG	540
TGGCTCTACG	CCAGGCTCAT	TCCCTTCCCA	GGGGGTGCTG	TGGGCTGTGG	CATCCGCTG	600
CCAAACCCGG	ACACTGACCT	CTACTGGTTC	ACTCTGTACC	AGTTTTTCCT	GGCCTTTGCC	660
CTTCCGTTTG	TGGTCATTAC	CGCCGCATAC	GTGAAAATAC	TACAGCGCAT	GACGTCTTCG	720
GTGGCCCCAG	CCTCCCAACG	CAGCATCCGG	CTTCGGACAA	AGAGGGTGAC	CCGCACGGCC	780
ATTGCCATCT	GTCTGGTCTT	CTTTGTGTGC	TGGGCACCCT	ACTATGTGCT	GCAGCTGACC	840
CAGCTGTCCA	TCAGCCGCC	GACCCTCACG	TTTGTCTACT	TGTACAACGC	GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG	CTAACAGCTG	CCTGAACCCC	TTTGTGTACA	TAGTGCTCTG	TGAGACCTTT	960
CGAAAACGCT	TGGTGTGTGC	AGTGAAGCCT	GCAGCCCAGG	GGCAGCTCCG	CACGGTCAGC	1020
AACGCTCAGA	CAGCTGATGA	GGAGAGGACA	GAAAGCAAAG	GCACCTGAAC	TAGT	1074

<;210>; 5
 <;211>; 262
 <;212>; RNA
 <;213>; Rat
 <;400>; 5

GCGAAUUGGG	UACCGGGCCC	CCCCUCGAGG	UCGACGGUAAU	CGAUAAGCUU	GAUAUCGAAU	60
UCCUGCAGCC	CGGGGGAUCC	GCCCACUAGU	UCAGGUGCCU	UUGCUIUUCUG	UCCUCUCCUC	120
AUCAGCUGUC	UGAGCGUUGC	UGACCGUGCG	GAGCUGCCCC	UGGGCUGCAG	GCUUCACUGA	180
CAACACCAAG	CGUUUUCGAA	AGGUCUCACA	GAGCACUAUG	UACACAAAGG	GGUUCAGGCA	240
GCUGUUAGCA	UAGCCCAAGC	UG				262

<;210>; 6
 <;211>; 18
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 6

CAACAGCTGC	CTCAACCC	18
------------	----------	----

<;210>; 7
 <;211>; 18
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 7

CCTGGTGATC	TGCCTCCT	18
------------	----------	----

<;210>; 8
 <;211>; 1275
 <;212>; DNA

<;213>; Human

<;400>; 8

```
TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
CGGTGTGTGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAATCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
AGCACTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780
GGTGCACTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCC AACCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
CTGTACCACT TTTTCTGGC CTTTGCCCTG CTTTGTGTGG TCATCACAGC CGCATACTGT 900
AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
CGGACAAAGA GGGTGACCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCGAC CCTCACTTTT 1080
GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200
GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
AGCAAAGGCA CCTGA 1275
```

<;210>; 9

<;211>; 422

<;212>; PRT

<;213>; Human

<;400>; 9

```
MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1          5          10         15
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
          20          25          30
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
          35          40          45
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
          50          55          60
Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65          70          75          80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
          85          90          95
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT
          100         105         110
Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
          115         120         125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
          130         135         140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145         150         155         160
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
```

	165		170		175										
Val	Trp	His	Phe	Gly	Glu	Thr	MeT	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	MeT	Asp
	180		185		190										
Ala	Asn	Ser	Gln	Phe	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	MeT	Ala	Ile
	195		200		205										
Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg
	210		215		220										
Lys	Pro	Ser	Val	Ala	Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser
	225		230		235										
Phe	Ile	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe
	245		250		255										
Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr
	260		265		270										
Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu
	275		280		285										
Pro	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Arg	MeT
	290		295		300										
Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr
	305		310		315										
Lys	Arg	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val
	325		330		335										
Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser
	340		345		350										
Arg	Pro	Thr	Leu	Thr	Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu
	355		360		365										
Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys
	370		375		380										
Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln
	385		390		395										
Gly	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg
	405		410		415										
Thr	Glu	Ser	Lys	Gly	Thr										
	420														

<;210>; 10

<;211>; 31

<;212>; DNA

<;213>; Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 10

GTGACaTGG aCCTGGaaGC CTCGCTGCTG C 31

<;210>; 11

<;211>; 31

<;212>; DNA

<;213>; Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<;210>; 12

<;211>; 33
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 12
 AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33
 <;210>; 13
 <;211>; 33
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 13
 AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33
 <;210>; 14
 <;211>; 1074
 <;212>; DNA
 <;213>; Human
 <;400>; 14
 GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
 GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
 ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCCGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
 TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCTTC 360
 ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
 ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480
 GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
 TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATAAGCCTG 600
 CCCAACCAG AACTGACCT CTA CTGCTTCC ACCCTGTACC AGTTTTCTCT GGCCCTTTGCC 660
 CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720
 GTGGCCCCCG CCTCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
 ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
 CAGTTGTCCA TCAGCCGCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
 CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTGAGC 1020
 AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074
 <;210>; 15
 <;211>; 1283
 <;212>; DNA
 <;213>; Human
 <;400>; 15
 AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60
 CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120
 GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180
 TCGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
 CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
 ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360
 CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGGTG TGAAGAAGTC 420

CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
 TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
 CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
 CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720
 CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
 AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
 CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
 GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
 GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020
 GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCGA CCCTCACCTT 1080
 TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
 TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCGG TGAAGCCTGC 1200
 AGCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260
 AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1 2

8 3

< 2 1 0 > 1 6

< 2 1 1 > 4 2 0

< 2 1 2 > RNA

< 2 1 3 > Human

< 4 0 0 > 1 6

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGC
 UCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUUG 6 0
 CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCG
 UUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 1 2 0
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUG
 CGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 1 8 0
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCC
 AAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 2 4 0
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AAC
 UGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 3 0 0
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCG
 AUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 3 6 0
 CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCC
 ACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 4 2 0

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 P 9/10	1 0 1	A 6 1 P 9/10	1 0 1
19/02		19/02	
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
401/14		401/14	

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC19 CC23
DD10 EE01
4C076 CC21 CC30 CC42
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA07
MA01 NA14 NA15 ZA45 ZA70
ZA96 ZC03 ZC35 ZC54